Aus dem Diabetes – Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Reinauer

Morphologische Untersuchungen des endokrinen Pankreas von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Ratten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Klaus Hornig
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0070

Aus dem Diabetes – Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Reinauer

Morphologische Untersuchungen des endokrinen Pankreas von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Ratten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Klaus Hornig
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Priv. Doz. Dr. Junger

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Vogell

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	3
II.	Materialien	4
III.	Methoden	5
	1. Versuchstiere	5
	2. Morphologische Untersuchungen	7
	2.1. Fixierung und Einbettung des Gewebes	7
	2.2. Umfang des Untersuchungsmaterials	7
	2.3. Präparation für die Lichtmikroskopie	8
	2.4. Morphometrie an lichtmikroskopischen Präparaten	8
	2.5. Präparation für die Elektronenmikroskopie	16
	2.6. Qualitative Analyse der elektronenmikroskopischen Schnitte	16
	2.7. Pilotstudie an elektronenmikroskopischen Schnitten	17
	3. Statistische Auswertungsmethoden	18
IV.	Ergebnisse	19
	1. Gewicht, Blutglukosespiegel und Plasmainsulinkonzentration der Neugeborenen	19
	2. Lichtmikroskopische Untersuchungen	2o
	2.1. Prozentualer Anteil des endokrinen Gewebes und mittlere Inselfläche	2o
	2.2. Dichte der Inseln	26
	2.3. Verteilung der Inseln nach ihrer Größe	26
	2.4. Häufigkeit von Mitosen	28
	2.5. Häufigkeit des "löchrigen" Inselgewebes	29

Seite

3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen 31
3.1. B-Zellen 31
3.1.1. B-Granula 31
Pilotsudie 38
3.1.2. Rauhes endoplasmatisches Retikulum 42
3.1.3. Mitochondrien 43
3.1.4. Golgi-Apparat 45
3.1.5. Glykogen 46
3.1.6. Fetttropfen und Myelinfiguren 48
3.1.7. Exozytosen 49
3.2. A-Zellen 5o
3.3. D- und D1-Zellen 56
3.4. Zellen mit Granula unterschiedlicher Elektronendichte 56
3.5. PP-Zellen 59
3.6. Nerven 60
3.7. "Löchriges" Inselgewebe 61
V. Diskussion 64
VI. Zusammenfassung 81
VII. Literaturverzeichnis 83
VIII. Anhang 99

I. Einleitung

Es ist eine Reihe charakteristischer Phänomene bekannt, die bei der diabetischen Fetopathie des Menschen auftreten. Am auffälligsten sind ein Anstieg des Geburtsgewichtes, eine Hyperinsulinämie und ein erhöhter Insulingehalt des Pankreas (Pedersen 1952, 1954; Osler 196o a, 196o b; Farquhar 1962, Steinke & Driscoll 1965) und im Zusammenhang damit eine Hypertrophie der Langerhansschen Inseln infolge einer Hyperplasie der B-Zellen (Hultquist et al 1946, Cardell 1953, Woolf & Jackson 1957, Driscoll et al 196o). Über Mechanismen, die zu dem pathologischen Bild führen, ist relativ wenig bekannt. Diese Unkenntnis reflektiert gleichzeitig einen Mangel an Tiermodellen, an denen systematisch Untersuchungen durchgeführt werden könnten. Die neuere Literatur zeigt, daß nach wie vor nach geeigneten Tiermodellen gesucht wird (Kervran et al 1978, Eriksson et al 198o). So ist es das Ziel von Noever (198o) und Noever et al (in Vorbereitung), bei weiblichen Osborne-Mendel Ratten mittels Streptozotocin experimentell einen Diabetes zu erzeugen und die Auswirkungen der pathologischen Stoffwechsellage während der Schwangerschaft auf die Nachkommen unter definierten Behandlungen mit Insulin zu beschreiben. Geburtsgewicht, Blutzucker, Plasmainsulin und die Entwicklung des Fettgewebes der Neugeborenen werden im Hinblick auf einen Vergleich mit der menschlichen diabetischen Fetopathie untersucht.
Die hier vorgelegte Arbeit leitet sich aus der Studie von Noever (198o) *) ab, indem speziell die Auswirkungen des mütterlichen Diabetes auf das endokrine Pankreasgewebe der Neugeborenen morphologisch untersucht wurden.

*) Die morphologischen Untersuchungen wurden als Ergänzung zu den Arbeiten von Noever (198o) und Noever et al (in Vorbereitung) auf nachdrückliche Empfehlung der Gutachter des SFB 113 - Diabetesforschung durchgeführt. Wir danken an dieser Stelle für die finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Die Neugeborenen, deren Pankreata in dieser Arbeit beschrieben wurden, stammen aus Kollektiven des von Noever (1980) durchgeführten Großversuchs. Es werden quantitative lichtmikroskopische Daten über die Größe des Inselgewebes im Verhältnis zum exokrinen Gewebe vorgelegt. Strukturdetails der Zelltypen der Langerhansschen Inseln werden mittels elektronenmikroskopischer Methoden aufgezeigt. Besondere Berücksichtigung findet die B-Zelle, deren Granulierung anhand elektronenmikroskopischer Aufnahmen qualitativ beschrieben wird.
Es wird versucht, die morphologischen Befunde unter Berücksichtigung des mütterlichen Diabetes und des Allgemeinzustandes des Neugeborenen, der anhand des Geburtsgewichtes, Blutzuckers und Plasmainsulins beurteilt wird, im Vergleich zu Neugeborenen gesunder Muttertiere einzuordnen.

II. Materialien

Fixierungsreagenzien

Glutaraldehyd 25 % in Wasser, reinst - Serva, Heidelberg
Paraformaldehyd - Merck, Darmstadt
Osmiumtetroxid, reinst - Serva, Heidelberg

Einbettungsreagenzien

Epon 812
Epon Beschleuniger DMP 30 (2, 4, 6 - Tris/dimethylaminomethylphenol)
Dodecylbernsteinsäureanhydrid
Methylnadicanhydrid - Serva, Heidelberg
Na-Cacodylat. $3H_2O$ reinst - Serva, Heidelberg
Formvar 1595 E - Serva, Heidelberg
Gurr's "neutral mounting medium" - Deutsche Schwab Reagenzien Villmar - Aumenau
Alle anderen Chemikalien wiesen den Reinheitsgrad p. a. auf.

III. Methoden

1. Versuchstiere *)

Zu der Untersuchung wurden je 4 Neugeborene von je 4 gesunden (k1-K4) und 4 Streptozotocin-diabetischen (D1-D4) Osborne-Mendel Ratten herangezogen (Abb. 1). Die Unterteilung der Muttertiere in Kontrollen und solche, die Streptozotocin erhielten, erfolgte zufällig. Die beiden Tierkollektive wurden im Rahmen eines Großversuchs gezogen und für unsere morphologischen Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Die Zuchtbedingungen der Tiere, ihre Behandlung mit Streptozotocin, die Einstellung und Kontrolle ihrer Stoffwechsellage sind detailliert beschrieben (Noever, Dissertation 1980; Noever et al (in Vorbereitung)). Daher werden hier nur die Angaben gemacht, die zu den in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen notwendig sind: die mit Streptozotocin behandelten Muttertiere wurden während der Gravidität mit 6E Insulin Novo Lente pro 100 g Körpergewicht pro die substituiert. Der Blutglukosespiegel wurde in definierten Zeitabständen ermittelt (Tab. 1). Während der letzten drei Tage vor der Geburt wurde die applizierte Insulindosis nach dem Blutglukosespiegel differenziert. Tab. 1 zeigt die Blutglukosewerte der 4 behandelten Tiere innerhalb der gesamten Schwangerschaft.
Zur Charakterisierung der behandelten Muttertiere wird fortan der Mittelwert der Blutzuckerspiegel vom 22. Tag der Schwangerschaft und dem der Geburt in Klammern angegeben (D1 (68), D2 (86), D3 (223), D4 (523)). Nach der Geburt wurden unverzüglich 4 Neugeborene eines jeden Muttertieres gewogen, dekapitiert und aus einer Blutprobe aus den Halsgefäßen der Blutzuckerspiegel (Bittner, D.L. und Manning, J., 1966) sowie die Plasmainsulinkonzentration (Phadebas^{R} Testsatz, Deutsche Pharmacia GmbH, Abt. Diagnostica, Freiburg/Breisgau) bestimmt.

*) (Wir danken Frau Prof. Dr. Dr. L. Herberg für die Bereitstellung des Tiermaterials für unsere Untersuchungen.)

Tab. 1 Blutzuckerwerte der 4 Streptozotocin-diabetischen Muttertiere und verabreichte Insulindosen

Muttertier	4 Tage vor Schwangerschaftsbeginn	Tag der Schwangerschaft 1.	4.	8.	11.	15.	18.	22.	Tag der Geburt	Tag nach Geburt	$\bar{x}$
D1	$315^{(6)}$	$268^{(6)}$	$67^{(6)}$	$29o^{(6)}$	$375^{(6)}$	$121^{(6)}$	$312^{(4)}$	$68^{(0)}\downarrow$		82	68
D2	$4o7^{(6)}$	$362^{(6)}$	$418^{(6)}$	$392^{(6)}$	$382^{(6)}$	$387^{(6)}$	$37o^{(6)}$	$59^{(2)}$	$112^{(2)}\downarrow$	187	86
D3	$161^{(6)}$	$346^{(4)}$	$431^{(6)}$	$374^{(6)}$	$418^{(6)}$	$394^{(6)}$	$211^{(6)}$	$319^{(2)}$	$126^{(2)}\downarrow$	176	223
D4	$485^{(6)}$	$27o^{(6)}$	$356^{(6)}$	$411^{(6)}$	$252^{(6)}$	$327^{(6)}$	$443^{(4)}$	$418^{(0)}$	$627^{(4)}\downarrow$	264	523

Die Exponenten stehen für die Mengen Insulin Novo lente^{R} in Einheiten Insulin / 1oo g Körpergewicht, die jeweils bis zum nächsten angegebenen Tag appliziert wurden. Die Basis steht für den Blutzuckerwert in mg Glukose / dl Serum, der an dem jeweiligen Tag ermittelt wurde. Jedem Muttertier wurde ein Blutzuckermittelwert zugeordnet ($\bar{x}$), der aus den Werten des 22. Tages der Schwangerschaft und dem Tag der Geburt ermittelt wurde. Das Symbol $\downarrow$ gibt den Zeitpunkt der Geburt an.

2. Morphologische Untersuchungen

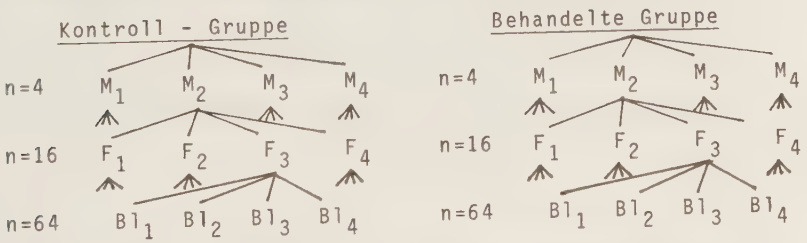
2.1. Fixierung und Einbettung des Gewebes

Die Neugeborenen wurden umgehend pankreatektomiert. Das Pankreas wurde in etwa 1 mm^3 große Blöckchen geschnitten. Zufällig ausgewählte Gewebsblöckchen wurden in einer Mischung aus Formaldehyd, 1 %, und Glutaraldehyd, 2 %, in 0,1 M Cacodylatepuffer (pH 7,4; 73o Mosmol) für 2 1/2 Stunden vorfixiert. Die Nachfixierung erfolgte mit 2 %-igem OsO_4 in 0,1 M Cacodylatepuffer (pH 7,4; 27o Mosmol) für 2 Stunden. Die Gewebsblöckchen wurden in einer Alkoholreihe steigender Konzentration entwässert und in Epon 812 (Luft 1961) eingebettet.

2.2. Umfang des Untersuchungsmaterials

In die Untersuchung gingen von 4 gesunden (K1 - K4) und 4 diabetischen (D1 - D4; Tab. 1) Muttertieren je 4 Neugeborene mit jeweils 4 Eponblöckchen ein (Abb. 1).
Eine Ausnahme bildete je ein Neugeborenes der diabetischen Muttertiere D2 (86) und D4 (523), aus deren Pankreata sich nur jeweils 3 Eponblöckchen anlegen ließen.

Abb. 1 Darstellung der hierarchischen Versuchsplanung



M=Muttertier, F=Neugeborenes, Bl=Einbettungsblöckchen
In der behandelten Gruppe ist die Zahl der Blöckchen n = 62, weil aus dem Pankreasgewebe zweier Neugeborener nur 3 Blöckchen gewonnen werden konnten (s. oben).

2.3. Präparation für die Lichtmikroskopie

Mit Hilfe eines Reichert Ultramikrotom Om U3 wurden Semidünnschnitte von ca. 1 µm Dicke gewonnen. Die Schnitte wurden mit o,1 %-iger alkalischer Toluidinblaulösung gefärbt, mit 1oo %-igem Alkohol differenziert, in Wasser überführt, getrocknet und in "Gurr's neutral mounting medium" ($n_{D,20^oC}$=1,51o4) eingeschlossen.
Für die lichtmikroskopische Auswertung der Schnitte stand ein Orthoplan Photomikroskop (Leitz) zur Verfügung.

2.4. Morphometrie an lichtmikroskopischen Präparaten

Die morphometrischen Untersuchungen wurden ausschließlich an Toluidinblau-gefärbten Schnitten durchgeführt.
Einbezogen sind die 64 Schnitte der Neugeborenen der Kontrollgruppe und die 62 Schnitte der Neugeborenen der diabetischen Muttertiere (siehe Abb. 1.). Es wurden folgende Parameter bestimmt:

a) Gesamtschnittfläche,
b) Fläche des exokrinen Gewebes, F_{Exo},
c) Zahl der Langerhansschen Inseln,
d) Fläche der Langerhansschen Inseln, F_{Endo},
e) Anzahl der Mitosen in den Langerhansschen Inseln,
f) Häufigkeit eines "löchrig" alterierten Gewebes in den Langerhansschen Inseln.

Zur Bestimmung der Parameter a) - d) wurden die Schnitte photographiert. Aus den Abzügen wurden Photomontagen der Endvergrößerung 2oo : 1 erstellt (Abb. 2).

Als Erkennungsmerkmale für die exokrinen Teile des Gewebes dienten die azinusförmige Anordnung der Zellen und die starke Färbung der basophilen Zymogengranula, die bei 2oo - facher Vergrößerung als feine Tüpfelung identifiziert werden können. Die Zuordnung des Inselgewebes wurde aufgrund seiner differenten Anfärbung und der abgekapselten, meist rundlichen, ellipsoiden Form seiner Anschnitte getroffen. Bei kleinen Inselanschnitten wurde im Zweifelsfall die Granulierung der Zellen, die bei ungefähr 1ooo-facher Vergrößerung (Ölimmersion) erkennbar ist (Abb. 3), zusätzlich als Kriterium herangezogen. War keine Granulierung sichtbar, wurde dieser Teil der Schnittfläche als fraglich eingestuft und nicht mit unter der endokrinen Fläche aufgeführt. Pro Schnitt beträgt die fragliche endokrine Gesamtfläche etwa 5 % der eindeutig identifizierten endokrinen Gesamtfläche.

Anschnitte inselähnlichen Gewebes, die kleiner als 375 μm^2 sind, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Flächen wurden mittels eines HP 9830 - Digitizers planimetriert. *)

*) Wir danken Herrn Dr. H.-J. Bubenzer für die Erstellung des Computerprogramms.

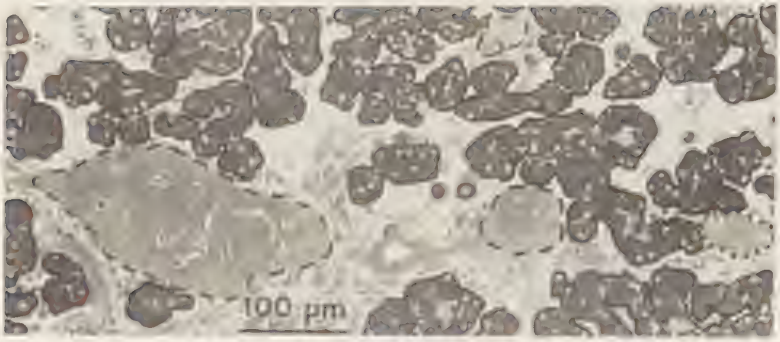


Abb. 2 Ausschnitt aus der Photomontage eines Toluidinblau-gefärbten Schnittes (Kontrolltier): exokrine ——, endokrine ----- und fraglich endokrine Flächen ····· wurden mit Hilfe eines Digitizers gemessen.

Abb. 3 Ölimmersionsaufnahme aus dem obigen Schnitt (Kontrolltier). (1) zentral gelegene B-Zellen, deren Granula durch den den Kern umgebenden Hof kenntlich sind; (2)peripher gelegene A- und D-Zellen, deren Granula eine dunkle Tüpfelung erzeugen.

Aus den Meßdaten wurden folgende Parameter für jeden Schnitt errechnet:

1) der Anteil der Inselfläche an der Gesamtfläche ohne Interstitium

$$= \frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}} \qquad [\%] \quad ,$$

2) die Inseldichte

$$= \frac{\text{Inselzahl}}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}} \qquad \left[\frac{N}{mm^2}\right] ,$$

3) die mittlere Inselfläche

$$= F_{Endo}\ \bar{x} \qquad [\mu m^2]$$

und die Häufigkeitsverteilung der Inseln nach ihrer Größe.

Um die Zahl der Mitosen (e) im Insel- und Ganggewebe zu bestimmen, wurden 283 Inseln der Kontrollpopulation und 226 Inseln der behandelten Gruppe bei 1ooo-facher Vergrößerung (ölimmersion) durchgemustert (Abb. 4). Mitosen können nur dann eindeutig identifiziert werden, wenn in den Zellanschnitten Chromosomen getroffen sind. Als Parameter ist angegeben:

$$\frac{\text{Zahl der Mitosen}}{\Sigma F_{Endo}} \qquad \left[\frac{N}{mm^2}\right] .$$

Das Gewebe, das bei Betrachtung lichtmikroskopischer Schnitte mit der Ölimmersion als "löchrig" imponiert (Abb. 4), entspricht elektronenmikroskopisch stark erweitertem RER. Zum Teil werden hydropisch geschwollene Mitochondrien beobachtet (Abb. 5 und 6). Der in Abb. 4 markierte Inselgewebsbezirk läßt sich anhand der beiden Mitosen, deren eine in dem lichtmikroskopischen Bild auf Grund der anderen Schnittebene nur andeutungsweise zu erkennen ist, sowie anhand der beiden markierten Blutgefäße in Abb. 5 wiederfinden.
Die "löchrige" Veränderung des Inselgewebes (F), auf elektronenmikroskopischer Ebene in Abb. 5 und 6 dargestellt, wurde lichtmikroskopisch auf halbquantitativer Basis abgeschätzt. Nur qualitativ gute Schnitte wurden herangezogen. Es wurde die Anzahl der "löchrig" alterierten Inseln ermittelt, wobei jeweils eine Insel dieser Qualität zugeordnet wurde, wenn mehr als drei ganze in ihr angeschnittene Zellen diese Veränderungen aufweisen.

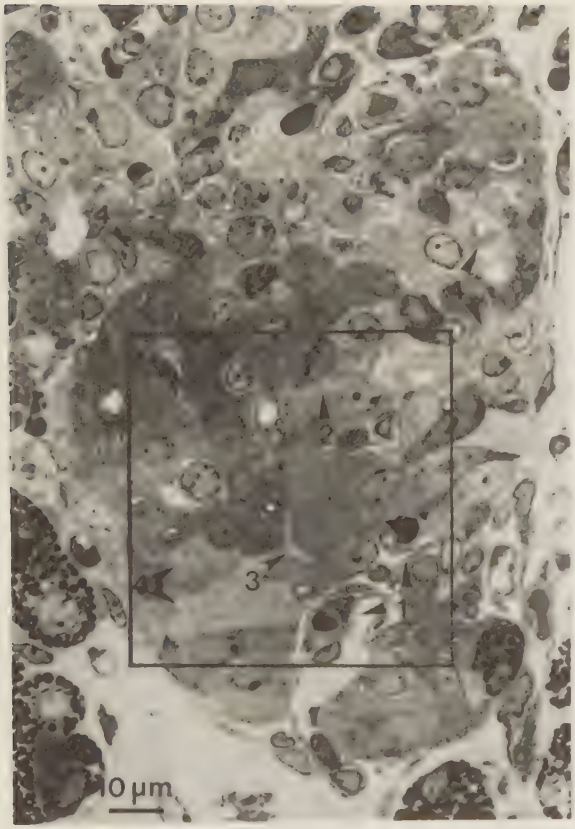


Abb. 4 Lichtmikroskopischer Schnitt durch die Insel eines Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D4 (523): (1) Blutgefäße, (2) eindeutig identifizierbare Mitose; (3) vermutliche Mitose, siehe hierzu Abb. 5; (4) "löchrig" erscheinende Zellen.

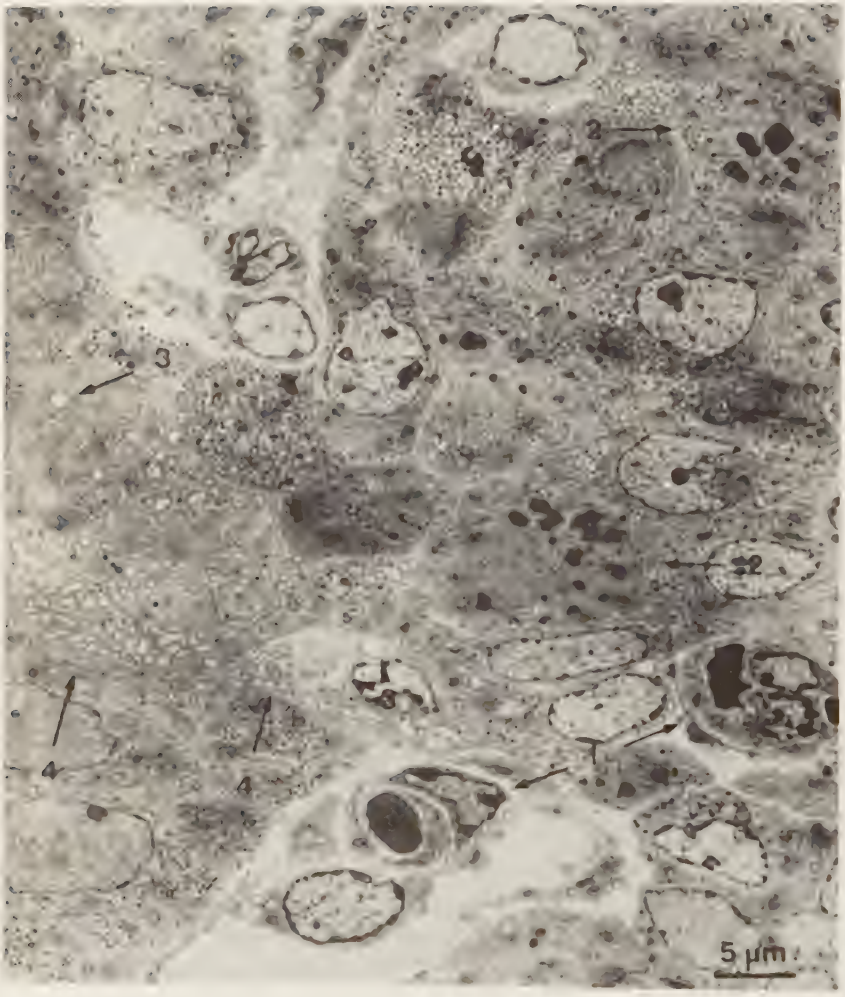


Abb. 5 Elektronenmikroskopischer Schnitt entsprechend dem in Abb. 4 markierten Ausschnitt: (1) Blutgefäße und (2) Mitosen, die sich in Abb. 4 wiederfinden; (3) elektronenhelle und geschwollene Mitochondrien, (4) erweiterte Vesikel und Zisternen des RER. (3) und (4) korrelieren mit den "löchrig" erscheinenden Strukturen in Abb. 4.

Abb. 6 Ausschnitt aus Abb. 5: erweitertes vesikelförmiges RER (1) und (2) Zisternen des RER, (3) elektronenhelle und hydropisch geschwollene Mitochondrien, (4) helle Granula, (5) Glykogen. Zellen mit dilatiertem RER und hydropisch geschwollenen Mitochondrien finden sich neben unauffälligen.

2.2. Präparation für die Elektronenmikroskopie

Die Gewebepartien, die lichtmikroskopisch auffällig erschienen, wurden gezielt aus den Eponblöckchen herausgetrimmt. Von diesen wurden mit einem Reichert Ultramikrotom Om U3 Ultradünnschnitte, 1000 Å. dick, geschnitten. Die Schnitte wurden auf Kupfernetzchen oder Lochblenden aufgebracht und mit Uranylazetat und Bleizitrat (Reynolds 1963; Venable & Coggeshall 1965) kontrastiert. Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung diente ein Siemens Elmiskop I a, alternativ ein Elmiskop 102.

Es wurden insgesamt 8 Gewebsblöckchen von Kontrolltieren und je ein Blöckchen zweier Neugeborener eines jeden diabetischen Muttertieres elektronenmikroskopisch untersucht. Von jedem Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) wurden je zwei Blöckchen untersucht.

2.3. Qualitative Analyse der elektronenmikroskopischen Schnitte

Vornehmlich das Inselgewebe der Schnitte wurde mit einer Endvergrößerung von x 6.300 in Photomontagen erfaßt und vergleichend betrachtet. Charakteristika und Besonderheiten wurden in höherer Vergrößerung photographiert.

2.7. Pilotstudie an elektronenmikroskopischen Schnitten

Bei einer vergleichenden Durchmusterung der elektronenmikroskopischen Photomontagen von Inselquerschnitten der Kontrollgruppe und der Gruppe der Neugeborenen der diabetischen Muttertiere fielen unterschiedliche Dichten der B-Granula und Unterschiede im Verhältnis der elektronendichten zu den elektronenhellen Granula auf. Dieser Eindruck wurde mit Hilfe einer Pilotstudie objektiviert.

Zu diesem Zweck wurde je eine Photomontage eines Inselquerschnittes eines Kontrolltieres und je eines Neugeborenen der diabetischen Muttertiere D1 (68), D3 (223) und D4 (523) ausgewählt. Bei einer Endvergrößerung von 6300 : 1 wurden aus der jeweiligen Photomontage des Inselquerschnittes alle B-Zellen mit Kernanschnitt durchnummeriert. Aus der Gesamtzahl dieser B-Zellen N wurde systematisch jede $\frac{N}{10}$ B-Zelle ausgewertet. Die Zahl der auszuwertenden B-Zellen wurde auf 1o pro Inselquerschnitt begrenzt.

Folgende Parameter wurden ermittelt:

a) die Zahl der elektronendichten Granula pro Zellfläche und ihr Durchmesser,
b) die Zahl der hellen Granula pro Zellfläche (inklusive Kernfläche) und ihr Durchmesser,
c) der prozentuale Anteil der hellen Granula an der Summe aus hellen und dunklen.

3. Statistische Auswertungsmethoden

Die Kontrolltiere wurden mit den behandelten Tieren bezüglich der Zielparameter prozentualer Inselgewebsanteil und mittlere Inselfläche in einer dreistufigen hierarchischen Varianzanalyse verglichen (Weber 1967).
Dabei wurden die Einzelwerte vorab logarithmiert, weil relativ große Variationskoeffizienten ($>$ 33 %) ein Hinweis dafür sind, daß die Werte eher durch eine logarithmische Normalverteilung anzupassen sind.

Die Größe der Inselflächen in den beiden Vergleichsgruppen wurde als Häufigkeitsverteilung dargestellt und im k x 2-Felder-χ^2-Test nach Brandt und Snedecor (Sachs 1974) getestet.

Die Zahl der elektronendichten Granula pro Zellfläche und ihre Durchmesser bzw. die Zahl der hellen Granula pro Zellfläche und deren Durchmesser, ferner der prozentuale Anteil der hellen Granula, wurden im Rahmen der Pilotstudie in einfaktoriellen Varianzanalysen geprüft (Weber 1967).

IV. Ergebnisse

1. Gewicht, Blutglukosespiegel und Plasmainsulinkonzentration der Neugeborenen

Geburtsgewicht, Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentration der Neugeborenen der Kontrolltiere (K1 - K4) und der behandelten Tiere (D1 - D4) sind in den Tab. 2 und 3 zusammengefaßt. Die Meßwerte wurden im Rahmen einer großangelegten Studie zum "Verhalten von Körpergewicht, Blutglukose und Plasmainsulin sowie zur Entwicklung der Fettgewebszellularität von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel Ratten" von Noever (198o) und Noever et al (in Vorbereitung) erhoben. Die Daten wurden uns als Beurteilungskriterien für das Tiermaterial, das morphologisch untersucht wurde, zur Verfügung gestellt. Sie sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt, da die morphologischen Befunde darauf Bezug nehmen.

In der behandelten Population fallen unterschiedlich hohe Niveaus der Blutglukose- und - mit ihnen korreliert - der Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen für die verschiedenen Muttertiere auf. Die größte Abweichung von der Kontrollgruppe wird bei den Neugeborenen des Muttertieres D4 (523) beobachtet: sowohl Blutglukose- wie Plasmainsulinspiegel liegen etwa um den Faktor 4 höher als der der Kontrollen. Außerdem weisen diese Neugeborenen eine deutliche Verringerung des Geburtsgewichts auf. Die Neugeborenen der diabetischen Muttertiere D2 (86) und D3 (223) weisen erhöhte Blutzuckerwerte auf, Geburtsgewicht und Plasmainsulinkonzentration liegen im Bereich der Kontrollen.

Die Daten der Neugeborenen des Muttertieres D1 (68) sind den Kontrollen vergleichbar.

2. Lichtmikroskopische Untersuchungen

Gemäß der hierarchischen Versuchsanordnung wurden 4 (bzw. 3; siehe III.2.2., S. 7) Pankreasschnitte jedes Neugeborenen vermessen. In jedem Schnitt wurden die Gesamtschnittfläche, die Fläche des exokrinen Gewebes sowie Anzahl und Fläche der Langerhansschen Inseln bestimmt. Hier werden der Übersicht halber nur der mittlere prozentuale Inselgewebsanteil, die mittlere Inseldichte und die mittlere Inselfläche pro Neugeborenes tabelliert (Tab. 4 und 5), die aus diesen Meßdaten errechnet wurden. Die Meßdaten der einzelnen Schnitte sind im Anhang beigefügt.

2.1 Prozentualer Anteil des endokrinen Gewebes und mittlere Inselfläche

Der Anteil des endokrinen plus exokrinen Gewebes am Gesamtgewebe inklusive Interstitium macht 61 % bei den Kontrolltieren, respektive 64 % bei den Neugeborenen der diabetischen Muttertiere aus (siehe Tabellen im Anhang).
Der endokrine Gewebsanteil beträgt im Mittel 2,3 % bei den Kontrolltieren und 2,6 % bei den Neugeborenen der diabetischen Muttertiere (Tab. 5).
Die Neugeborenen der Kontrolltiere weisen eine mittlere Inselfläche von 28oo μm^2, die der diabetischen Muttertiere von 355o μm^2 auf (Tab. 5).
Aus der dreistufigen hierarchischen Varianzanalyse (siehe Tab. 6a und b) ergibt sich, daß die Unterschiede zwischen den Behandlungen bei diesen Zielparametern statistisch nicht signifikant sind.

Tab. 2 Körpergewicht, Blutzucker und Plasmainsulinkonzentration der Neugeborenen von 4 gesunden (k1-K4) und 4 diabetischen Muttertieren (D1-D4).

		Neugeborene		
	Muttertiere	Gewicht [g]	Blutglukose [mg/dl]	IRI [ng / ml]
Kontrollen	K1	7,o 7,5 6,6 7,2	53 76 67 1o9	14,7 14,o 22,o 14,o
	K2	7,6 7,6 7,1 7,5	81 75 52 1o7	12,8 36,o 13,9 9,6
	K3	7,5 6,9 6,5 6,5	- - - -	28,5 17,9 47,8 -
	K4	6,o 5,6 5,8 5,4	29 115 33 35	23,9 27,8 3o,5 19,4
Behandelte Tiere	D1 (68)	5,8 6,5 6,o 5,2	81 114 7o 69	6,2 91,o 8,o 2,5
	D2 (86)	6,5 6,6 7,1 6,8	163 152 179 171	1o,6 9,6 2o,5 14,5
	D3(223)	6,8 6,6 6,6 6,9	13o 186 179 195	35,1 35,1 23,3 18,3
	D4(523)	5,2 4,5 4,o 4,2	363 294 261 267	1o9,8 1o9,8 48,o 48,o

Tab. 3 Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Parameter von Tab. 2.

		Neugeborene		
	Muttertiere	Gewicht [g] $\bar{x}$ SD	Blutglukose [mg/dl] $\bar{x}$ SD	IRI [ng / ml] $\bar{x}$ SD
Kontrollen	K1	7,1 ± o,4	76,3 ± 23,8	16,2 ± 3,9
	K2	7,5 ± o,2	78,8 ± 22,6	18,1 ± 12,1
	K3	6,9 ± o,5		31,4 ± 15,2
	K4	5,7 ± o,3	53,o ± 41,4	25,4 ± 4,8
	K1-4	6,8 ± o,7	69,3 ± 3o,1	22,2 ± 1o,4
Behandelte Tiere	D1 (68)	5,9 ± o,5	83,5 ± 21,1	5,6 ± 2,8
	D2 (86)	6,8 ± o,3	166,3 ± 11,5	13,8 ± 4,9
	D3(223)	6,7 ± o,2	172,5 ± 29,1	28,o ± 8,5
	D4(523)	4,5 ± o,5	296,3 ± 46,8	78,9 ± 35,7
	D1-4	6,o ± 1,o	179,6 ± 82,9	33,3 ± 34,2

Tab. 4 Mittelwerte und Standardabweichungen des prozentualen Inselanteils, der mittleren Inseldichte und der mittleren Inselfläche der Neugeborenen von 4 gesunden (K1-K4) und 4 diabetischen Muttertieren (D1-D4).

		Neugeborene		
	Muttertiere	prozentualer Inselanteil $\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]	mittlere Inseldichte $\frac{\text{Inselzahl}}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [N / mm²]	mittlere Inselfläche $\bar{x}_{F_{Endo}}$ [µm²]
	K1	1,0 ± 0,8 2,6 ± 3,0 1,0 ± 0,2 1,6 ± 1,3	5,1 4,6 3,7 6,6	1425 ± 800 5000 ± 3950 2975 ± 1225 1950 ± 900
	K2	2,1 ± 2,2 1,5 ± 1,5 1,5 ± 1,8 2,9 ± 1,4	6,9 6,0 7,3 9,1	2475 ± 1400 2200 ± 1925 1500 ± 900 3125 ± 1525
	K3	3,9 ± 2,8 2,1 ± 1,5 1,3 ± 1,4 3,0 ± 2,9	10,6 5,4 7,0 6,2	3400 ± 1525 3850 ± 3775 1350 ± 1425 3575 ± 2825
	K4	2,8 ± 3,3 1,6 ± 0,6 2,7 ± 1,3 2,1 ± 2,9	6,4 7,6 8,7 6,5	3175 ± 2250 2050 ± 675 4150 ± 2500 2725 ± 2825
	D1 (68)	2,7 ± 2,3 3,4 ± 2,4 4,4 ± 2,7 2,4 ± 2,2	9,5 6,3 12,0 7,9	2175 ± 1475 4025 ± 2725 3925 ± 2775 2375 ± 1675
	D2 (86)	1,3 ± 0,6 1,2 ± 1,2 2,2 ± 1,3 0,8 ± 0,9	6,4 4,0 6,1 4,6	2125 ± 1000 2575 ± 1400 3525 ± 1925 1375 ± 1325
	D3(223)	1,4 ± 1,1 3,8 ± 3,5 2,7 ± 2,2 1,0 ± 0,5	4,1 6,5 6,2 5,0	4225 ± 3675 6075 ± 4000 4300 ± 2800 1925 ± 900
	D4(523)	5,6 ± 2,8 2,0 ± 1,4 3,7 ± 4,1 2,8 ± 1,2	6,6 6,7 7,6 6,5	7650 ± 2000 2975 ± 775 3700 ± 2025 4550 ± 2525

Tab. 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der ermittelten Parameter in Tab. 4.

		Neugeborene		
	Muttertiere	prozentualer Inselanteil $\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]	mittlere Inseldichte $\frac{\text{Inselzahl}}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [N / mm²]	mittlere Inselfläche $\bar{x}_{F_{Endo}}$ [µm²]
Kontrollen	K1	1,5 ± 1,7	5,0 ± 1,2	2850 ± 2400
	K2	2,0 ± 1,7	7,3 ± 1,3	2325 ± 1450
	K3	2,5 ± 2,3	7,3 ± 2,3	3050 ± 2525
	K4	2,3 ± 2,1	7,3 ± 1,1	3025 ± 2150
	K1-4	2,3 ± 2,1	6,7 ± 1,7	2800 ± 2125
Behandelte Tiere	D1 (68)	3,2 ± 2,3	8,9 ± 2,4	3125 ± 2200
	D2 (86)	1,3 ± 1,0	5,3 ± 1,2	2325 ± 1450
	D3(223)	2,2 ± 2,3	5,5 ± 1,1	4075 ± 3200
	D4(523)	3,6 ± 2,8	6,8 ± 0,5	4700 ± 2550
	D1-4	2,6 ± 2,3	6,6 ± 2,0	3550 ± 2550

Tab. 6a Hierarchische Varianzanalyse der mittleren Inselfläche in Abhängigkeit von der Behandlung unter Berücksichtigung des Einflusses durch Muttertiere und Feten.

Erklärung der Variation	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	Varianzquotient (F-Wert)	P-Wert
Behandlungen	o,2897	1	o,2897	3,577	> o,o5
Muttertiere	o,4858	6	o,o81o	o,853	> o,o5
Feten	2,28o3	24	o,o95o	1,o38	> o,o5
Restvariation	8,7811	96	o,o915	-	-
Gesamt	11,8368	127	-	-	-

Tab. 6b Hierarchische Varianzanalyse des prozentualen Inselanteiles in Abhängigkeit von der Behandlung unter Berücksichtigung des Einflusses durch Muttertiere und Feten.

Erklärung der Variation	Summe der Abweichungsquadrate	Freiheitsgrade	Varianz	Varianzquotient (F-Wert)	P-Wert
Behandlungen	o,3185	1	o,3185	o,938	> o,o5
Muttertiere	2,o361	6	o,3394	1,982	> o,o5
Feten	4,1o9o	24	o,1712	o,917	> o,o5
Restvariation	17,9196	96	o,1867	-	-
Gesamt	24,3832	127	-	-	-

2.2. Dichte der Inseln

Die Inseldichte, definiert als die Zahl der Inseln pro mm^2 endokrines plus exokrines Gewebe (Formel 2., S. 11), wurde aus den morphometrisch gewonnenen Parametern für jeden Schnitt berechnet. Die Werte sind in Tabelle 4 und 5 zusammengestellt. Die mittlere Inseldichte der Neugeborenen der gesunden Muttertiere ($6,7 \pm 1,7/mm^2$) ist fast identisch mit der der Neugeborenen der diabetischen Muttertiere ($6,6 \pm 2,0/mm^2$).

2.3. Verteilung der Inseln nach ihrer Größe

Die angeschnittenen Inselflächen bewegen sich in der Größenordnung von $\sim$ 375 μm^2, der kleinsten Inselfläche, die in die Auswertung einbezogen wurde, bis $\sim$ 22500 μm^2. Die relativen Häufigkeiten der Inselflächen nach ihrer Größe sind in Abb. 7 wiedergegeben.
Zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung wurden 9 Klassen mit einem Klassenintervall von 2500 μm^2 gebildet. Die größte Klasse stellen die Inselflächen bis zu einer Größe von 2500 μm^2 dar: bei der Kontrollgruppe sind es 67 %, bei der Gruppe der behandelten Tiere 56 %. Mit zunehmender Inselfläche sind die einzelnen Klassen bei den Neugeborenen der diabetischen Muttertiere etwas stärker besetzt als bei den Kontrollen.
Ein Vergleich der beiden Verteilungen der Häufigkeitsdaten mit dem k x 2 - Felder χ^2 - Test nach Brandt und Snedecor ergibt ein $\chi^2 = 11,42 < \chi^2_{6;\ 0,05} = 12,59$.
Dabei wurden wegen zu geringer Besetzung drei Klassen zusammengefaßt.
Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, das heißt, er kann bereits allein durch Zufall erklärt werden.

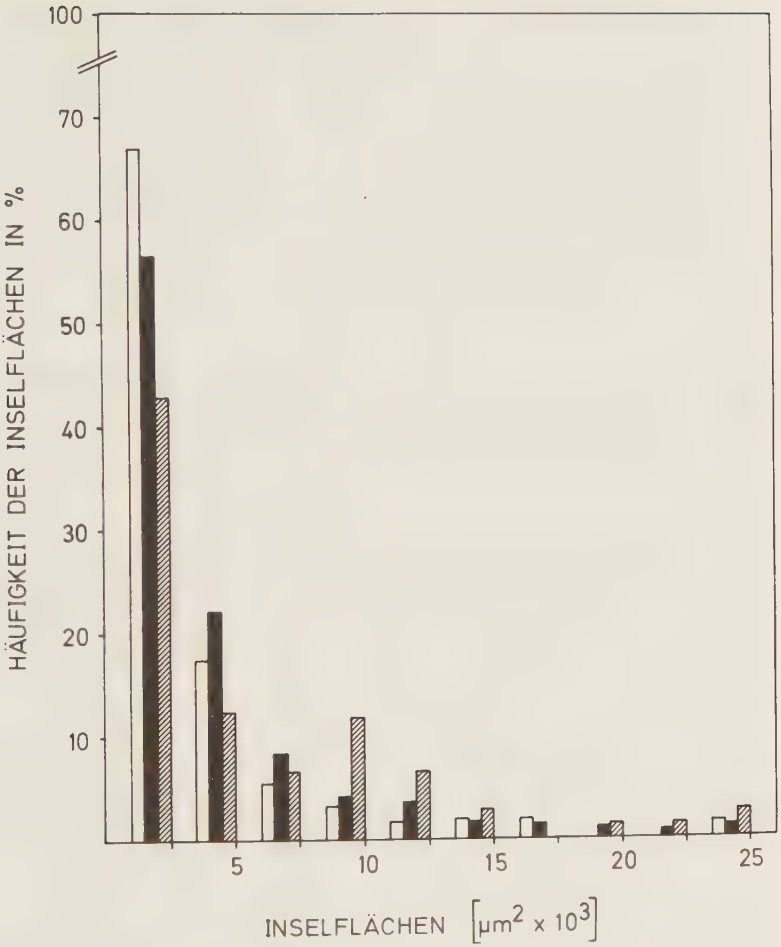


Abb. 7 Häufigkeit der Inselflächen Neugeborener gesunder und diabetischer Mütter von 375 bis 22500 µm². Gesund □ (n = 311 = 98,5 % der Inseln dieser Neugeborenen), diabetisch (D1-D4) ■ (n = 365 = 98,7 % der Inseln dieser Neugeborenen), schwer diabetisch (D4) /// (n = 77 = 98,7 % der Inseln dieser Neugeborenen).

2.4. Häufigkeit von Mitosen

Bei der Durchsicht von 283 Inselquerschnitten der Kontrollpopulation und 226 Inselquerschnitten der behandelten Tiere bei 1ooo-facher Vergrößerung (Ölimmersion) wurde die Zahl der Mitosen pro mm^2 endokriner Fläche im Insel- und Ganggewebe erfaßt. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 aufgeführt.
Dieselbe Prophase einer B-Zelle zeigen Abb. 4 als Aufnahme bei Ölimmersion und Abb. 8 im Elektronenmikroskop höher vergrößert. Bei beiden Vergrößerungen lassen sich die B-Granula eindeutig identifizieren.

Tab. 7 Häufigkeit der Mitosen im Insel- und Ganggewebe der Neugeborenen gesunder (K1 - K4) und diabetischer (D1 - D4) Mütter. Die Anzahl der Mitosen wurde auf mm^2 Inselfläche normiert.

		Neugeborene			
	Muttertiere	Mitosen im IG	Mitosen im GG	Inselfläche x $1o^3$ μm^2	Mitosenzahl $\frac{IG+GG}{mm^2 \text{ Inselfläche}}$
Kontrollen	K1	2	o	2o5	1o
	K2	5	o	219	23
	K3	4	3	233	3o
	K4	4	1	265	19
	K1-4				2o ± 8
Behandelte Tiere	D1 (68)	5	2	367	19
	D2 (86)	7	1	160	5o
	D3(223)	4	1	336	15
	D4(523)	11	5	344	47
	D1-4				33 ± 18

IG = Inselgewebe, GG = Ganggewebe

Mit 33 ± 18 Mitosen pro mm^2 Inselfläche finden sich bei den Neugeborenen diabetischer Muttertiere 1,7 mal so viele Mitosen wie bei den Kontrollen (20 ± 8/mm^2).

2.5. Häufigkeit des "löchrigen" Inselgewebes

Die Häufigkeit des lichtmikroskopisch "löchrig" wirkenden Inselgewebes von Neugeborenen gesunder und diabetischer Mütter gibt Tab. 7a wieder. Bei den Neugeborenen der diabetischen Muttertiere sind im Mittel 28,o ± 13,3 % aller Inseln "löchrig" alteriert, also 1,3 mal so viele wie bei den Kontrollen mit 21,1 ± 8,o %. Hervorzuheben ist jedoch der mit 47,5 % 2,3 mal so hohe Anteil "löchriger" Inseln bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523). Bei den Neugeborenen der übrigen diabetischen Muttertiere ist der Anteil der "löchrigen" Inseln vergleichbar den Kontrollen.

Tab. 7a Häufigkeit "löchriger" Inseln der Neugeborenen. Aufgelistet ist die Zahl der jeweils verglichenen Inseln und der prozentuale Anteil derer, die "löchrig" verändert erschienen.

Mt	Zahl der verglichenen Inseln	Proz. Anteil "löchriger" Inseln
K1	59	11,9
K2	47	29,8
K3	71	25,4
K4	87	17,2
K1-4	264	21,1 ± 8,o
D1 (68)	95	25,3
D2 (86)	38	18,4
D3(223)	48	2o,8
D4(523)	59	47,5
D1-4	24o	28,o ± 13,3

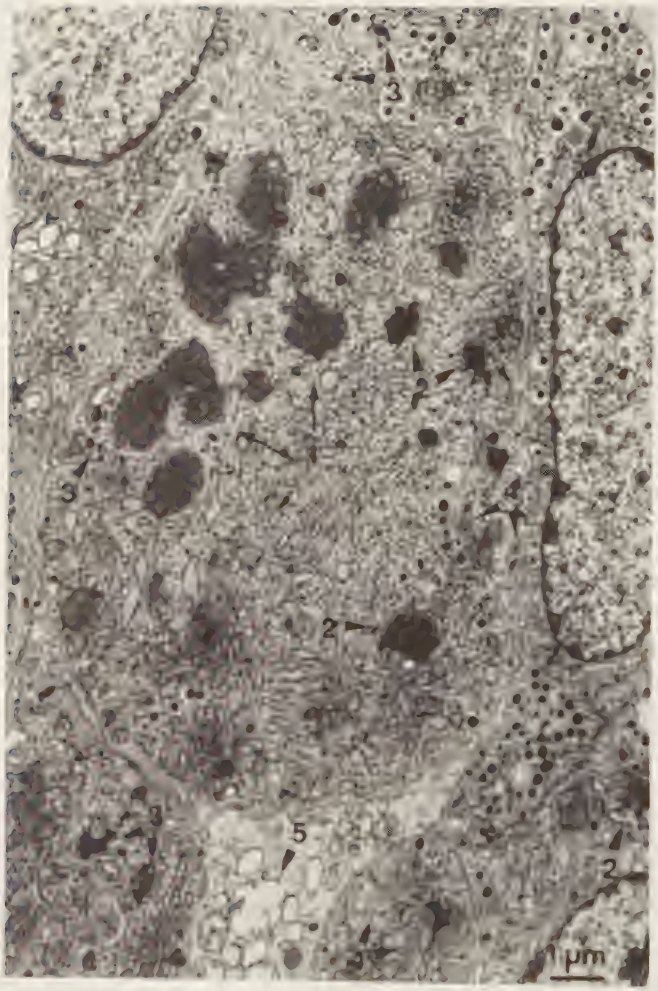


Abb. 8 Ausschnitt aus Abb. 4 - Prophase einer B-Zelle: (1) Chromosomen, (2) Myelinfiguren, (3) Glykogen, (4) helle Granula, (5) geschwollene Mitochondrien mit klarer Matrix und erweiterten RER-Vesikel in einer Nachbarzelle.

3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Photomontagen von Inselquerschnitten zeigen sowohl bei Kontrollen als auch bei den Neugeborenen diabetischer Muttertiere die für die Ratten typische Anordnung der endokrinen Zelltypen. Am Rand der Inseln sind A- und D-Zellen lokalisiert. Außerdem finden sich ausschließlich am Rand der Inseln Zellen mit Granula verschiedener Elektronendichte (siehe Abb. 3o, 31 und 35). Die B-Zellen sind im Zentrum der Inseln gelegen und machen den Hauptanteil des Inselgewebes aus.
Das Hauptgewicht der vergleichenden morphologischen Studien liegt auf den Insulin-produzierenden B-Zellen.

3.1. B-Zellen

3.1.1. B-Granula

Beim Durchmustern der elektronenmikroskopischen Präparate fallen zwischen den Neugeborenen der Kontrollgruppe und denen der diabetischen Muttertiere in der Granulierung der B-Zellen Unterschiede ins Auge. Die Unterschiede betreffen: a) die Zahl der Granula pro Zelle, b) die Größe der Granula und c) das zahlenmäßige Verhältnis von elektronendichten zu elektronenhellen Granula.

a) In allen elektronenmikroskopischen Präparaten von Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) beobachtet man B-Zellen, die gegenüber den Kontrollen (Abb. 9) weniger B-Granula enthalten bzw. degranuliert sind (Abb. 1o).
   Bei Neugeborenen von einem Muttertier mit mittelgradigem Diabetes, D3 (223), fallen bei einem Teil der Inseln Areale auf, die eine geringe B-Granulierung aufweisen (Abb. 11). Daneben beobachtet man Areale, deren Granulierung der der Kontrollen ähnelt (Abb. 12).

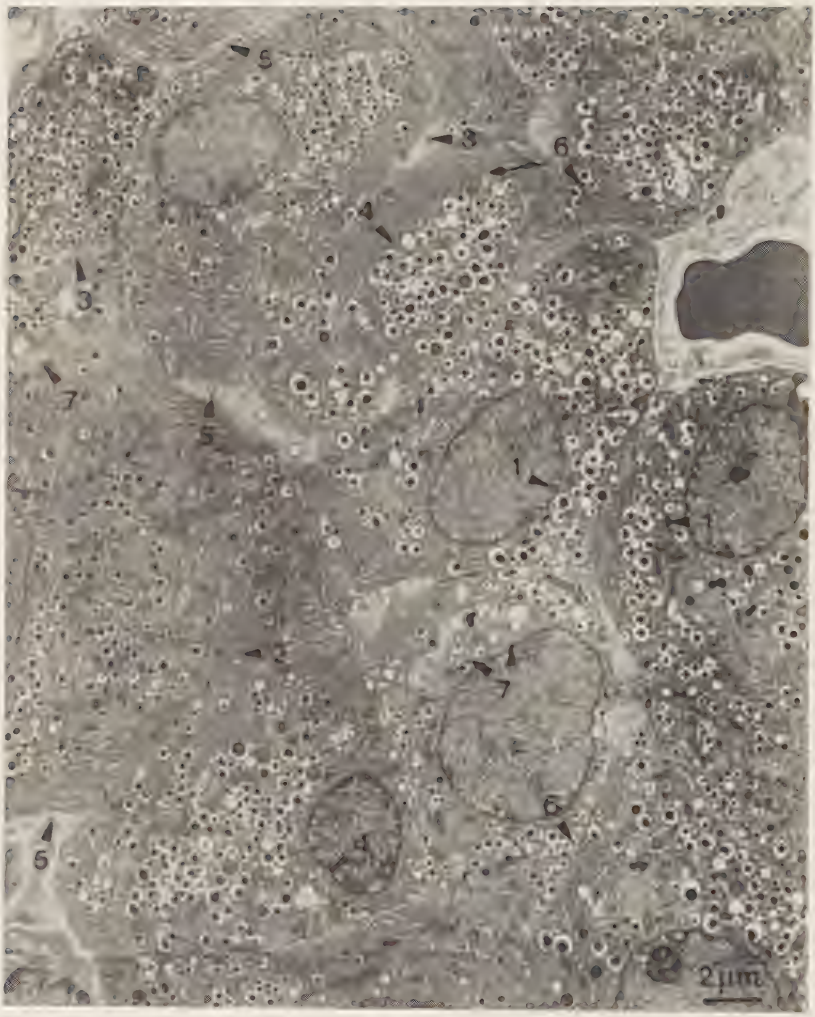


Abb. 9 B-Zellen eines Neugeborenen von Kl. (1) Elektronendichte Granula, (2) weniger zahlreiche helle Granula, (3) Zellen mit überwiegend kleinen Granula, (4) Zellen mit einem hohen Anteil größerer Granula; (5) weitere RER-Zisternen, (6) flache RER-Zisternen; (7) Golgi-Apparat.

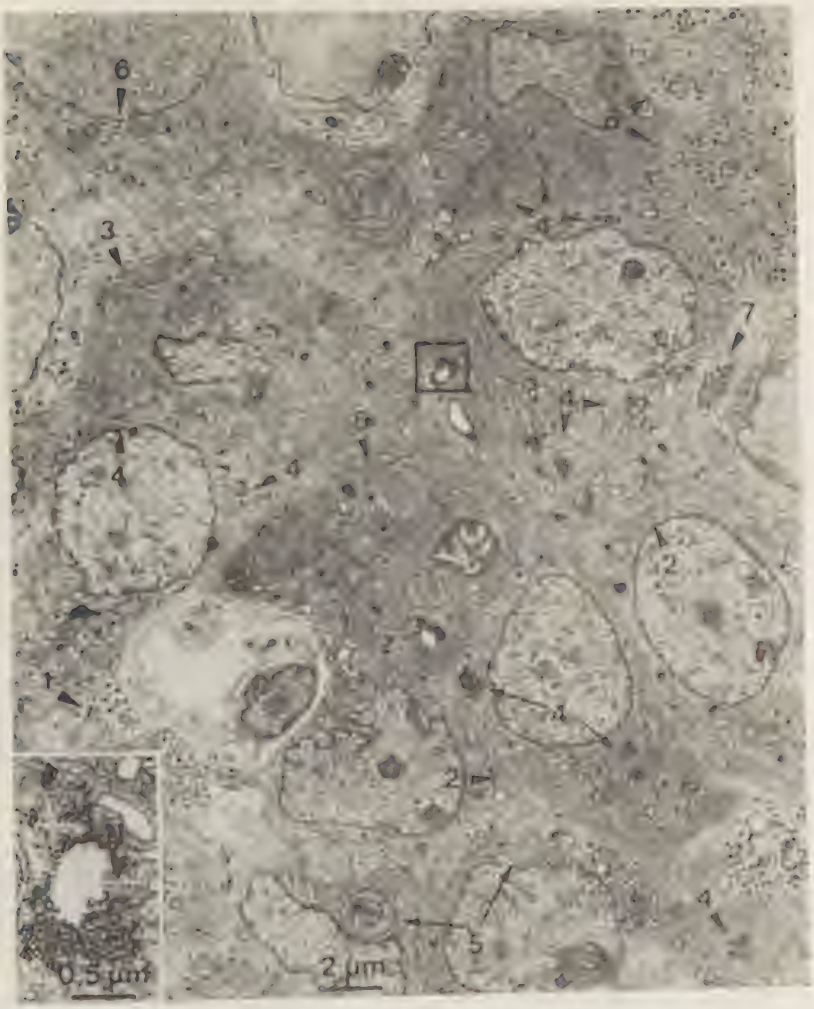


Abb. 10 B-Zellen eines Neugeborenen von D4 (523). (1) Spärliche B-Granula; (2) überwiegend enges RER, (3) seltener weiteres RER in B-Zellen; (4) Glykogen (siehe Inset) ziemlich gleichmäßig über B-Zellen verteilt; (5) Anhäufungen großer, zum Teil riesiger Mitochondrien in B-Zellen; am Rand der Insel (6) A-Zellen, (7) D-Zellen.

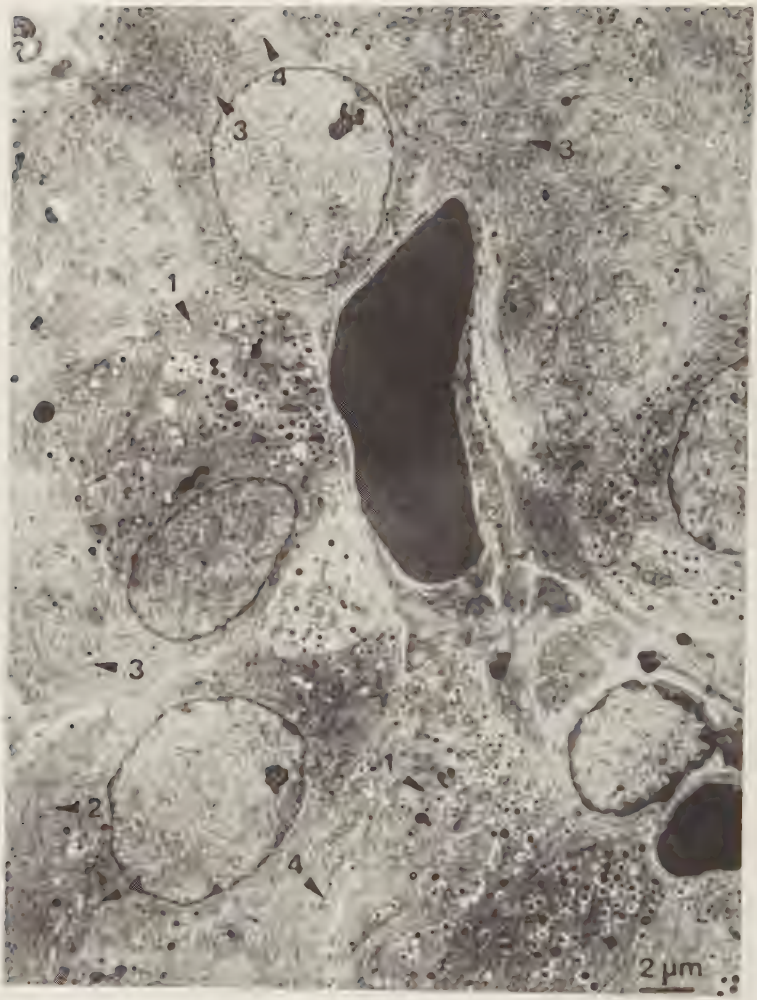


Abb. 11 B-Zellen eines Neugeborenen von D3 (223). Die Granulierung entspricht etwa der des Neugeborenen von D4(523) in Abb. 1o. (1) B-Granula, (2) engeres RER, (3) häufiger etwas dilatiertes RER, (4) Golgi-Apparat.

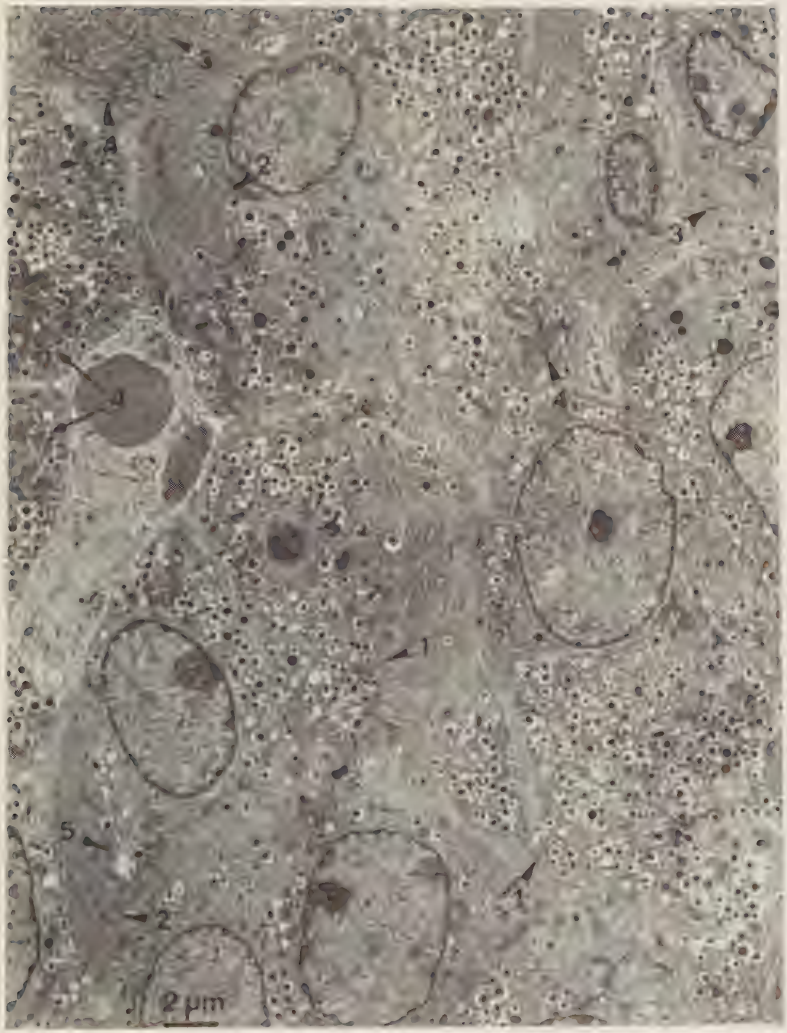


Abb. 12 B-Zellen eines anderen Neugeborenen von D3 (221). Die B-Granulierung ist stärker als in Abb. 11, ähnlich der in den Kontrollen. (1) B-Granula, (2) meist enges RER, (3) seltener weiteres RER, (4) Anhäufungen von Mitochondrien, (5) Golgi-Apparat.

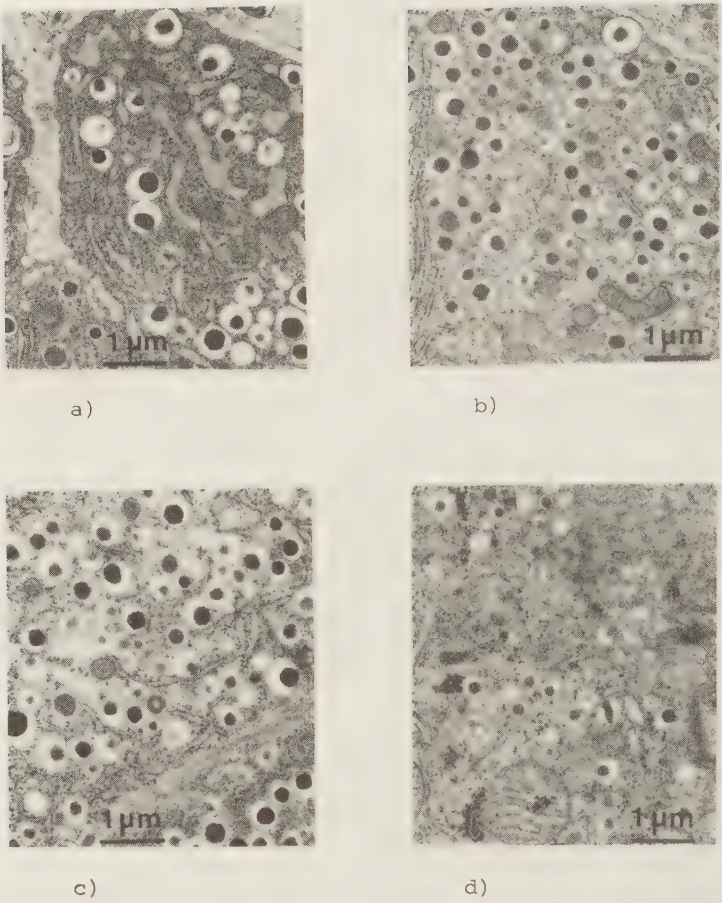


Abb. 13 Vergleich von B-Granula in B-Zellen von Neugeborenen der Muttertiere: a) K1, b) D1 (68), c) D3 (223), d) D4 (523).

b) Die B-Granula der Kontrolltiere scheinen durchschnittlich größer zu sein als die der Neugeborenen von diabetischen Tieren. Am deutlichsten ist der Unterschied auch hier wieder bei den Neugeborenen von D4 (523) (Abb. 13).

c) In einigen B-Zellen von Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) ist die Zahl der hellen Granula offensichtlich höher als die der elektronendichten Granula (Abb. 14). Mehrere dieser hellen Granula besitzen an einer Kontaktstelle eine gemeinsame Membran oder im Sinne einer Fusion eine Kontaktstelle ohne erkennbare Membran.
Bei den Kontrollen dominieren durchweg die dunklen Granula.

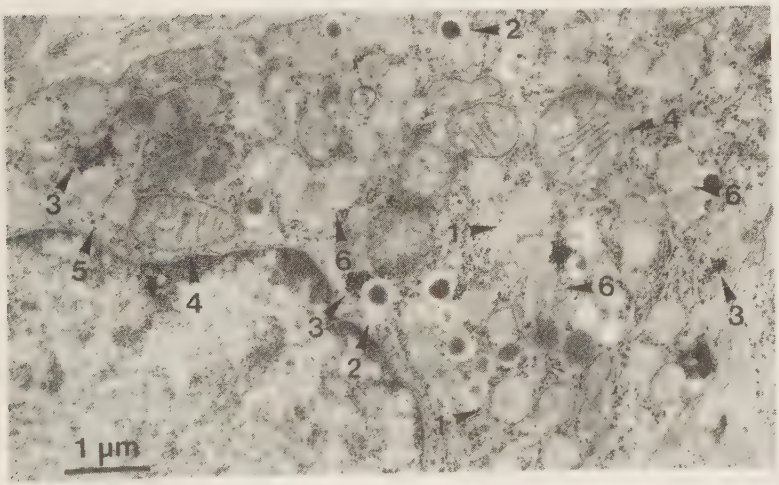


Abb. 14 B-Zelle eines Neugeborenen von D4 (523). (1) Fast nur helle Granula, (2) wenig dunkle Granula, (3) Glykogen, (4) Mitochondrien; (5) gemeinsame Membran heller Granula, (6) Verschmelzung heller Granula ohne Membran an der Kontaktstelle.

Pilotstudie

Um die augenfälligen Unterschiede der B-Zellen von Kontrollen und Neugeborenen diabetischer Tiere zu objektivieren, wurden Zahl und Durchmesser der elektronendichten und elektronenhellen Granula bestimmt und das numerische Verhältnis elektronendichter zu elektronenhellen ermittelt.
Die Resultate sind in Tab. 8 und 9 dargestellt. Tab. 1o enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Parameter für jedes der 4 Neugeborenen.
Für diese 4 Gruppen wurden einfache Varianzanalysen durchgeführt. Die Nullhypothese wurde abgelehnt für die Dichte der dunklen Granula ($P < o,oo5$), für die Dichte beider Granulumtypen ($P < o,o25$), für den Durchmesser der dunklen Granula ($P < o,oo1$) und der hellen Granula ($P < o,oo1$) und den prozentualen Anteil der hellen Granula ($P < o,oo1$).
Das heißt, daß all diese Parameter wenigstens in zwei ihrer vier Mittelwerte statistisch signifikant verschieden sind mit einem Irrtumsrisiko von 5 %.
Die Nullhypothese wurde nicht abgelehnt für die Dichte der hellen Granula, da für diesen Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede der Mittelwerte bestehen.
Von den drei Neugeborenen der diabetischen Muttertiere weist dasjenige des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) die größten Unterschiede zu den Kontrollen auf: die niedrigste Zahl der dunklen Granula (N_{GD}), die zweithöchste Zahl der hellen Granula (N_{GH}), die niedrigste Summe aus hellen und dunklen Granula, den niedrigsten Durchmesser der hellen und dunklen Granula und den höchsten prozentualen Anteil der hellen Granula. Nur die Zahl der hellen Granula ist mit der Kontrolle vergleichbar.

	Zelle Nr.	$\frac{N_{GD}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{GH}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{G(D+H)}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{GH}}{N_{G(D+H)}} \times 100$ [%]	Ø GD [nm]	Ø GH [nm]
Kontrolle	1	98	8	1o6	8	45o	49o
	2	81	8	89	9	38o	45o
	3	67	14	81	17	43o	48o
	4	55	1	56	2	4oo	32o
	5	81	12	93	12	43o	51o
	6	1o9	2	111	1	4oo	4oo
	7	23	6	29	2o	33o	37o
	8	98	1	99	1	46o	64o
	9	119	9	128	7	4oo	56o
	1o	57	5	62	8	35o	64o
D1 (68)	1	79	18	97	18	33o	38o
	2	22	6	27	2o	37o	37o
	3	41	7	48	15	45o	46o
	4	28	5	33	14	35o	32o
	5	3o	24	54	44	3oo	43o
	6	17	6	23	27	25o	24o
	7	71	13	85	16	3oo	38o
	8	7	4	12	38	29o	35o
	9	141	42	184	23	32o	35o
	1o	24	3o	54	56	29o	38o

Tab. 8 Ergebnisse der Pilotstudie für je ein Neugeborenes eines Kontrolltieres und von D1 (68). Angegeben sind die Zahl $(N)_2$ der elektronendichten Granula (GD), der hellen Granula (GH) und beider (G(D+H)) pro 1oo μm^2 B-Zellfläche, der prozentuale Anteil der Granula, sowie der mittlere Durchmesser der Granula (Ø) in [nm].

	Zelle Nr.	$\frac{N_{GD}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{GH}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{G(D+H)}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{GH}}{N_{G(D+H)}} \times 100$ [%]	Ø GH [nm]	Ø GH [nm]
D3 (223)	1	64	8	72	11	300	320
	2	93	1	94	1	290	320
	3	52	3	55	6	370	400
	4	41	2	43	5	350	400
	5	66	13	79	16	380	380
	6	23	12	35	35	400	350
	7	75	2	77	3	370	400
	8	70	4	74	6	430	460
	9	15	33	48	68	300	350
	10	198	15	213	7	380	350
D4 (523)	1	14	23	37	62	330	330
	2	23	34	57	59	300	430
	3	15	2	17	13	300	320
	4	4	2	6	25	290	320
	5	3	6	9	67	270	330
	6	6	8	14	57	300	330
	7	31	23	54	43	300	330
	8	20	17	37	45	290	370
	9	30	10	40	25	320	370
	10	11	22	33	67	320	330

Tab. 9 Ergebnisse der Pilotstudie für je ein Neugeborenes der diabetischen Muttertiere D3 (223) und D4 (523). Angegeben sind die Zahl (N)der elektronendichten Granula (GD), der hellen Granula (GH) und beider (G(D+H)) pro 100 μm^2 Zellfläche, der prozentuale Anteil der hellen Granula sowie der mittlere Durchmesser der Granula (Ø) in [nm] .

	Neugeborene					
Muttertiere	$\frac{N_{GD}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{GH}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{G(D+H)}}{100\ \mu m^2}$	$\frac{N_{GH}}{N_{G(D+H)}} \times 100$ [%]	Ø GD [nm]	Ø GH [nm]
K	79 ± 29	7 ± 4	85 ± 29	9 ± 6	403 ± 42	486 ± 107
D1 (68)	46 ± 41	16 ± 13	62 ± 51	27 ± 14	325 ± 55	366 ± 60
D3 (223)	70 ± 51	9 ± 10	79 ± 51	16 ± 21	357 ± 47	373 ± 43
D4 (523)	16 ± 10	15 ± 11	31 ± 18	46 ± 19	302 ± 18	346 ± 35

Tab. 10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Pilotstudie. Die Zahl (N) der elektronendichten Granula (GD), der hellen Granula (GH) und beider (G(D+H)) pro 100 μm^2 Zellfläche, der prozentuale Anteil der hellen Granula sowie der mittlere Durchmesser der Granula (Ø) in [nm] sind aus 10 B-Zellen jedes Neugeborenen arithmetisch gemittelt und mit Standardabweichungen angegeben.

3.1.2. Rauhes endoplasmatisches Retikulum (RER)

Bei Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) erscheinen die Zisternen des RER englumiger (Abb. 1o, 15) als bei Kontrollen (Abb. 9, 16). Seltener findet sich bei den Neugeborenen von D4 (523) weiteres RER (Abb. 1o, 15). Eine Ausnahme bilden degenerierte Areale mit dilatiertem RER (Abb. 39 und 4o).

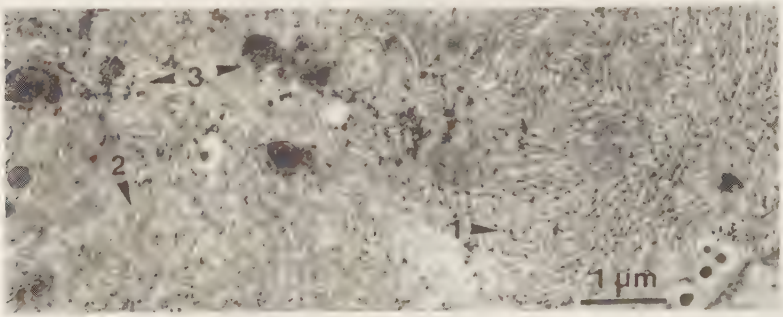


Abb. 15 RER in B-Zellen eines Neugeborenen von D4 (523). (1) Meist enge RER-Zisternen, (2) seltener weitere RER-Zisternen; (3) Glykogen.

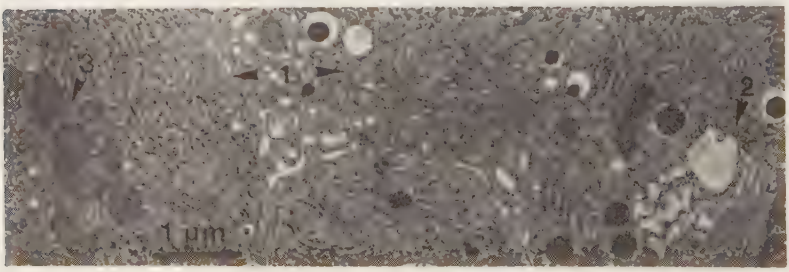


Abb. 16 RER in B-Zellen eines Neugeborenen eines Kontrolltieres. (1) RER-Zisternen, (2) Golgi-Apparat, (3) Mitochondrien.

Das RER von Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D3 (223) ähnelt mehr dem der Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) mit engem RER (Abb. 11 und 12). Häufiger wird bei diesem aber auch weiteres RER beobachtet (Abb. 11).
Das RER der B-Zellen der Neugeborenen von D1 (68) ist überwiegend den Kontrollen vergleichbar (Abb. 17).

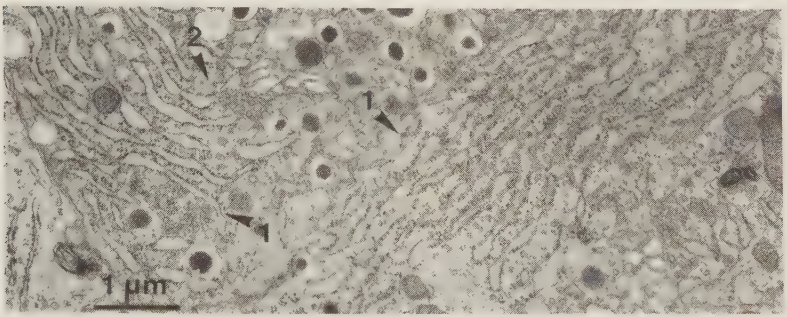


Abb. 17 RER in B-Zellen eines Neugeborenen von D1 (68). (1) RER-Zisternen, in der Weite denen der Kontrollen in Abb. 16 vergleichbar; (2) Vesikel wandern von der Ribosomenfreien Membran einer RER-Zisterne zum Golgi-Apparat.

3.1.3. Mitochondrien

Schon auf der Übersicht der Insel eines Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) (Abb. 1o) fallen einzelne große bis riesige Mitochondrien ins Auge. Abb. 18 zeigt eine höhere Vergrößerung eines solchen "Riesenmitochondriums", hier mit geringer peripherer Vakuolisierung. Abb. 19 stellt dagegen Mitochondrien eines Neugeborenen der Kontrollgruppe in der gleichen Vergrößerung dar. Die Kontroll-Mitochondrien sind hier deutlich kleiner, elektronendichter und eher langgestreckt, schlank. Außer den "Riesenmitochondrien" sind Mitochondrien der Neugeborenen von D4 (523) im Durchschnitt größer, eher kugelförmig, weisen eine geringere Elektronendichte und eine geringere Anzahl von Cristae auf

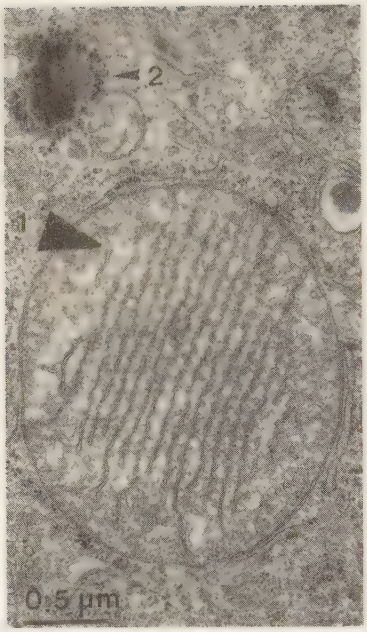


Abb. 18

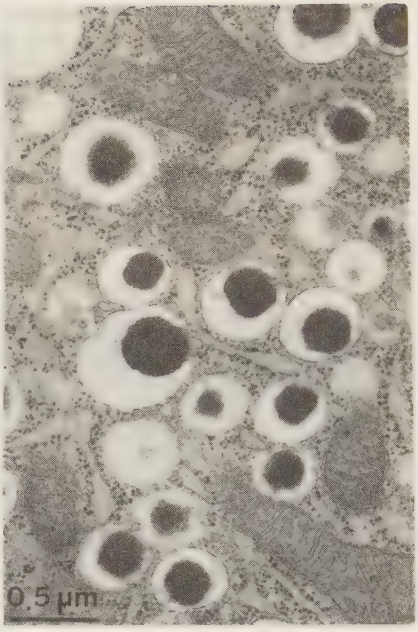


Abb. 19

Abb. 18 B-Zelle eines Neugeborenen von D4 (523).
(1) Riesenmitochondrium mit einzelnen Vakuolen; (2) Myelinfigur, umlagert von Glykogen. Siehe auch Abb. 1o.

Abb. 19 B-Zelle eines Neugeborenen eines Kontrolltieres.
Die Mitochondrien sind deutlich kleiner als die in Abb. 18 und eher langgestreckt, schlank.

Sie neigen zur Vakuolisierung der Cristae sowie zur Bildung intramitochondrialer Myelinfiguren (Abb. 1o, 14, 24, 25, 26).

Bei den Neugeborenen von D3 (223)(Abb. 2o, 2oa) und von D1 (68) (Abb.17) finden sich in mehreren Zellen an einem Zellpol Zusammenballungen rundlicher bis oval-länglicher Mitochondrien, deren Innenstruktur und Größe nicht von den Kontrollen abzuweichen scheint (Abb. 19). Sind die Mitochondrien nicht zusammengeballt, haben sie die gleiche Erscheinungsform.

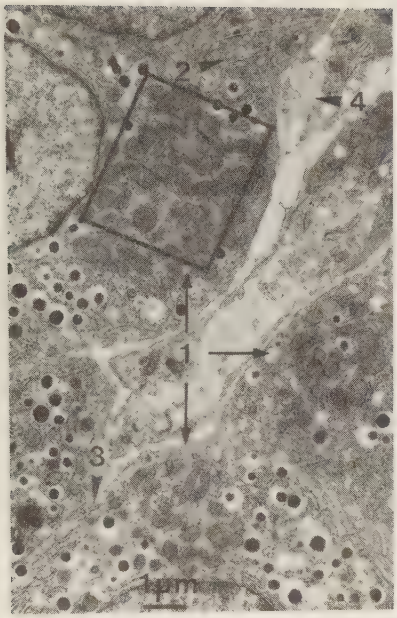


Abb. 2o

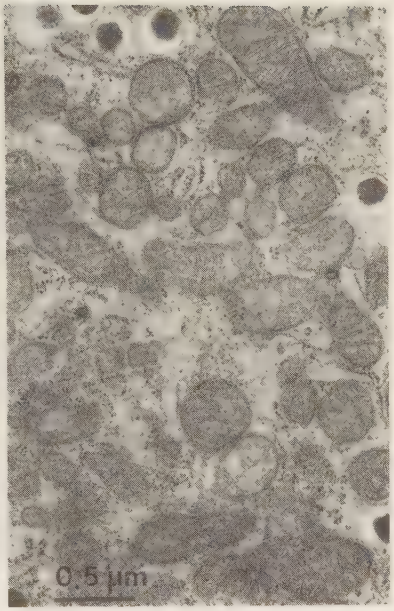


Abb. 2oa

Abb. 2o + 2o a B-Zellen eines Neugeborenen von D3 (223). (1) Polare Anhäufungen oval-länglicher Mitochondrien; (2) teilweise etwas dilatiertes RER, (3) ansonsten enges RER; (4) nicht myelinisierter Nerv innerhalb der Basalmembran.

3.1.4. Golgi-Apparat

Gegenüber den Kontrollen wurden in der Regel bei den Neugeborenen von diabetischen Muttertieren keine Veränderungen bemerkt. Nur in einigen B-Zellen von Neugeborenen von D3 (223) und D4 (523) wurde ein hypertrophierter Golgi-Apparat beobachtet (Abb. 21 und 21a).

Abb. 21

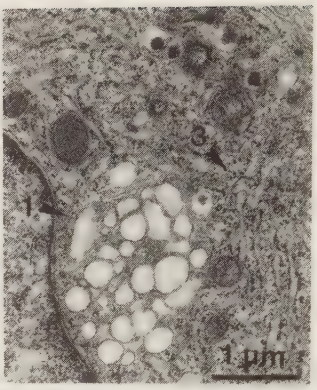


Abb. 21a

Abb. 21 + 21a B-Zelle eines Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D3 (223). (1) Perinukleärer hypertrophierter Golgi-Komplex, (2) längliche Mitochondrien, (3) meist enge RER-Zisternen.

3.1.5. Glykogen

Ausschließlich in den B-Zellen der Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) sind Glykogenpartikel abgelagert (Abb. 1o, 14, 15, 22, 23, 39). Es wurden insgesamt drei der vier Neugeborenenpankreata elektronenmikroskopisch untersucht. In allen findet sich Glykogen.
Das Glykogen ist an keine bestimmte Struktur gebunden, sondern relativ gleichmäßig um vakuolige Strukturen oder um Myelinfiguren verteilt. Es ist außerdem zwischen RER-Zisternen und B-Granula lokalisiert.

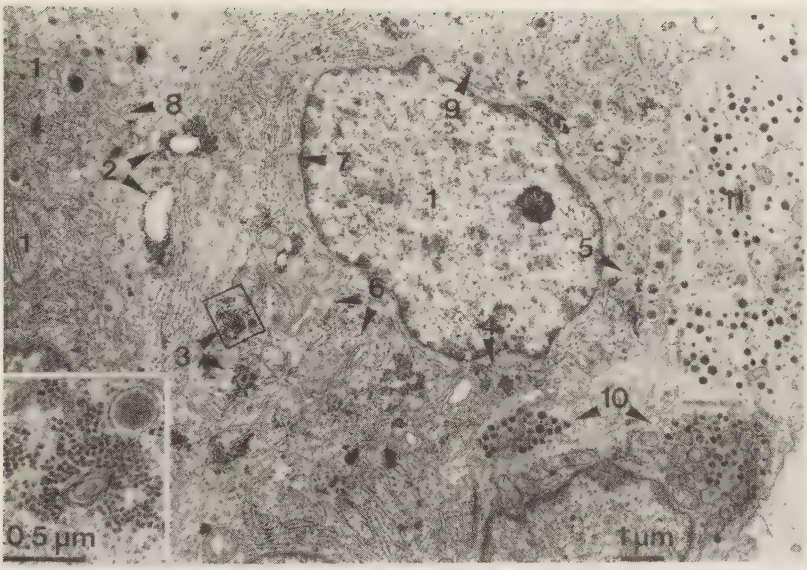


Abb. 22

Abb. 22 Glykogen in B-Zellen eines Neugeborenen von D4 (523). (1) B-Zellen, (2) Glykogen um vakuolige Strukturen, (3) Glykogen um Myelinfiguren, (4) Glykogen zwischen RER-Zisternen, (5) Glykogen zwischen B-Granula; (6) Golgi-Apparat, (7) enge RER-Zisternen, (8) etwas weitlumigere RER-Zisternen, (9)B-Granula, zum größten Teil elektronenhelle; (1o) D1-Zellen und (11) A-Zelle ohne Glykogen.

Auch ist die Verteilung des Glykogens über die B-Zellen einer Insel relativ ausgewogen, eine Bevorzugung mehr zentral oder peripher gelegener B-Zellen durch das Glykogen läßt sich nicht feststellen.

Glykogen ist anscheinend nur in morphologisch intakten B-Zellen abgelagert, nicht in solchen mit stärkeren Erschöpfungszeichen (siehe S. 62, Abb. 4o). In den übrigen Zelltypen wurde kein Glykogen beobachtet. Abb. 22 zeigt auch A- und D-Zellen ohne Glykogen neben B-Zellen mit Glykogen.

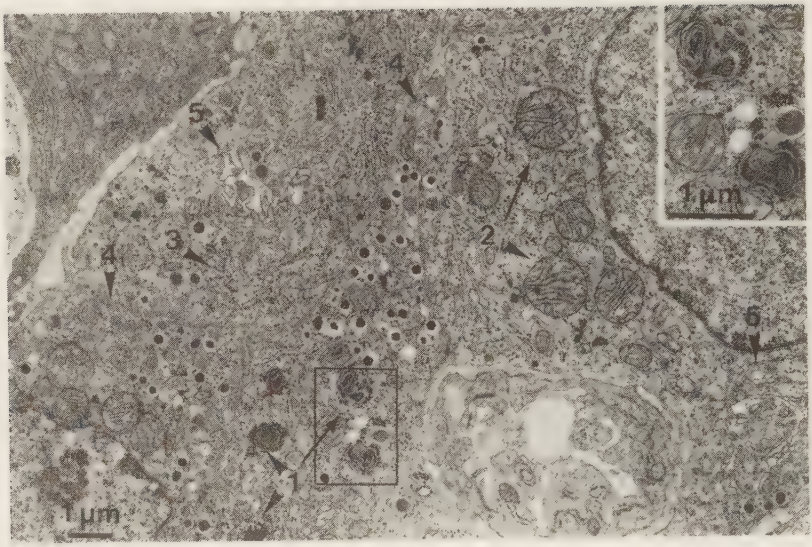


Abb. 23

Abb. 23 Glykogen in B-Zellen eines anderen Neugeborenen von D4 (523). (1) Glykogen, (2) große Mitochondrien, (3) gering dilatiertes RER, (4) hoher Anteil elektronenheller Granula, (5) hypertrophierter Golgi-Apparat.

Bei den Neugeborenen der Kontrollen und der diabetischen Tiere D1 (68) und D3 (223) wurde kein Glykogen in Inselzellen gefunden.

3.1.6. Fetttropfen und Myelinfiguren

Fetttropfen und Myelinfiguren treten in den Inseln aller Neugeborenen der diabetischen Muttertiere in Erscheinung, mit Abstand am häufigsten allerdings bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) (Abb. 24). Seltener sind sie bei den Kontrollen nachweisbar.
Myelinfiguren sind auch in Abb. 18, 22 und 23 dargestellt.

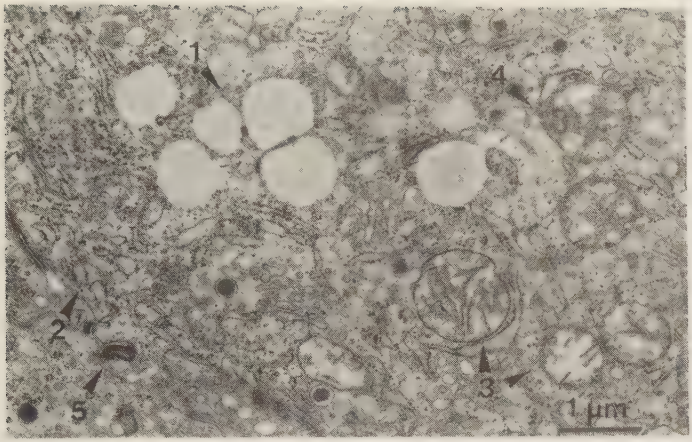
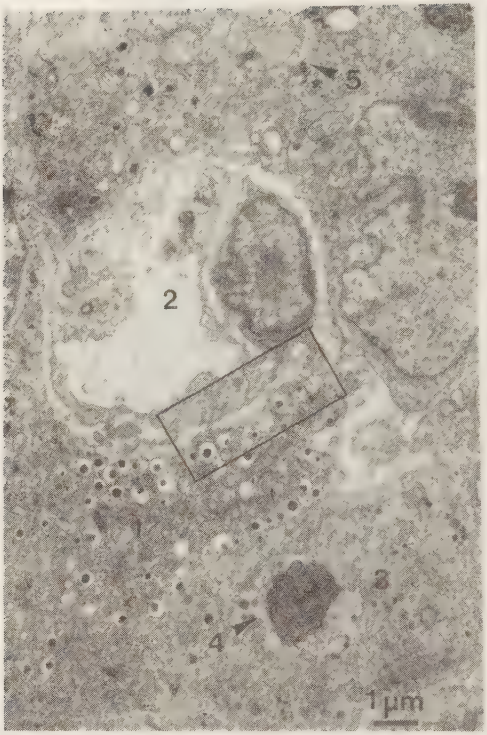


Abb. 24

Abb. 24 B-Zelle eines Neugeborenen von D4 (523).
(1) Anhäufung von Fetttropfen, (2) mäßig dilatiertes RER,
(3) Mitochondrien mit unterschiedlicher Zahl von Cristae,
(4) intramitochondriale Myelinfigur, (5) Myelinfigur.

3.1.7. Exozytosen

Exozytosen von B-Granula werden in Schnittpräparaten sehr selten beobachtet. Daher haben wir keinen Vergleich zwischen Kontrollen und behandelten Tieren vorgenommen.
Ein Beispiel für eine Exozytose ist in Abb. 25 und 25 a gegeben.



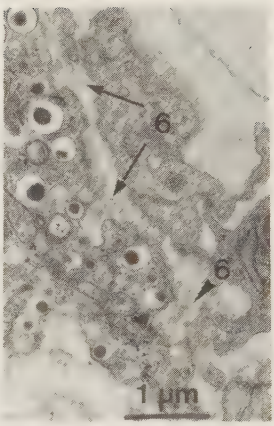


Abb. 25a

Abb. 25

Abb. 25 + 25a Inselzellen eines Neugeborenen von D4 (523). (1) B-Zelle, direkt benachbart einer Kapillare (2), (3) D-Zelle mit Myelinfigur (4), (5) B-Zelle mit zum Teil großen Mitochondrien, (6) Exozytosen respektive beginnende Exozytosen im Ausschnitt.

3.2. A-Zellen

Die A-Zellen der Kontrollneugeborenen (Abb. 26) und der Neugeborenen der diabetischen Muttertiere D1 (68) (Abb. 27) und D3 (233) (Abb. 31 und 31a) sind nicht different in ihrer Morphologie.

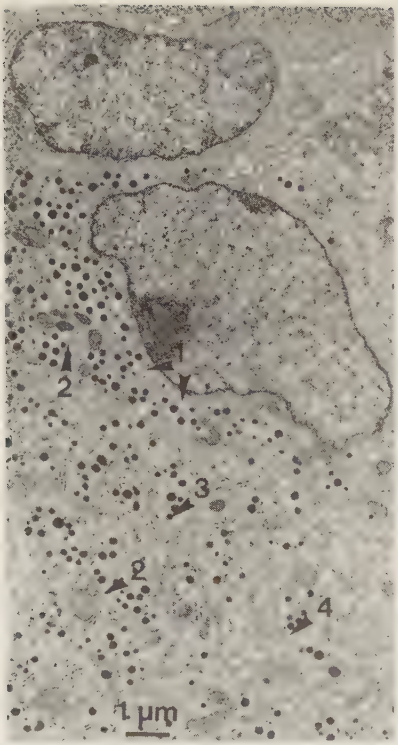


Abb. 26

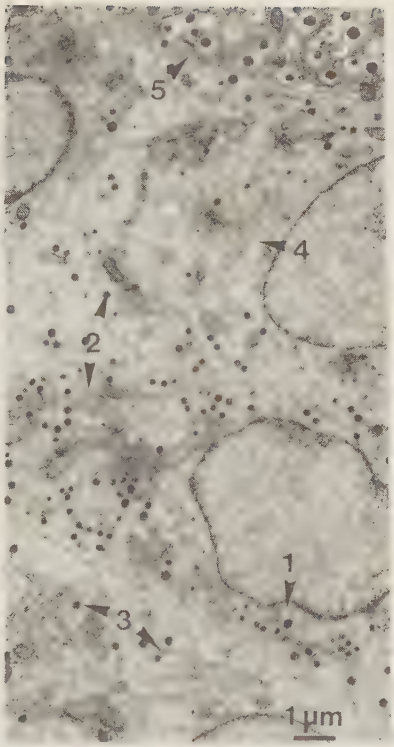


Abb. 27

Abb. 26 und 27 A-Zellen eines Neugeborenen eines Kontrolltieres (Abb. 26) und eines solchen von D1 (68) (Abb. 27).
(1) A-Granula, (2) Mitochondrien, (3) RER-Zisternen, (4) Golgi-Apparat, (5) B-Zelle.

Lediglich bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) stößt man neben A-Zellen, die den Kontrollen vergleichbar sind (Abb. 22), auf solche mit etwas größeren Mitochondrien (Abb. 28 und 28a).

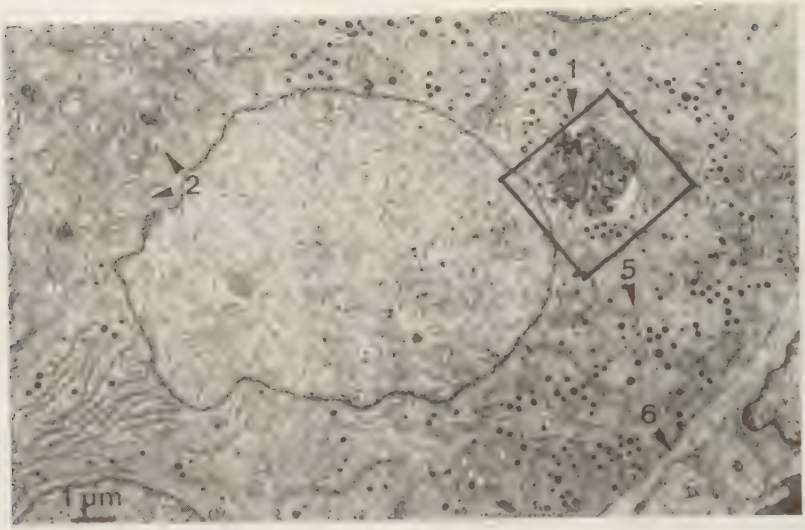


Abb. 28

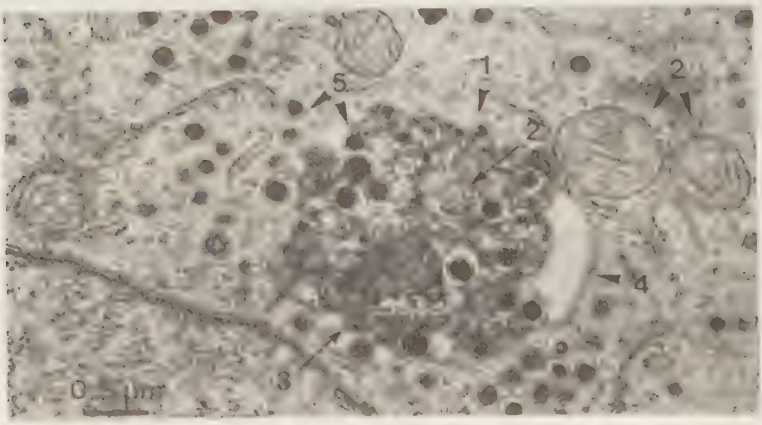


Abb. 28a

Abb. 28 + 28a A-Zelle eines Neugeborenen von D4 (523) mit Autophagosom (28a). (1) Von einer Membran umschlossene Anhäufung von A-Granula, (2) Mitochondrien mit tubuliähnlichen Cristae, (3) amorphes Material, (4) eine vakuolige Struktur konfluiert mit dem Autophagosom, (5) A-Granula, (6) nicht myelinisierter Nerv im Interstitium.

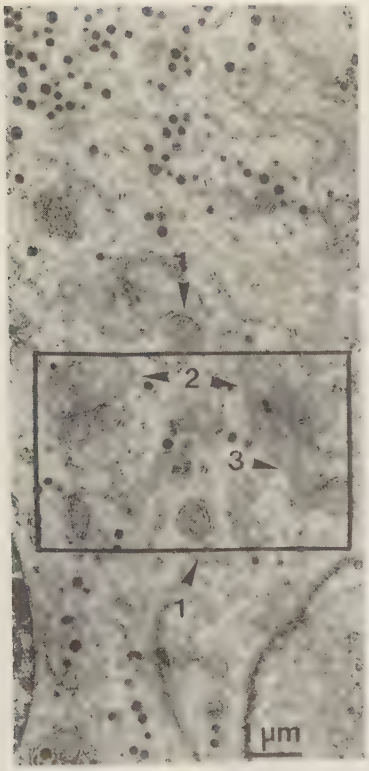


Abb. 29

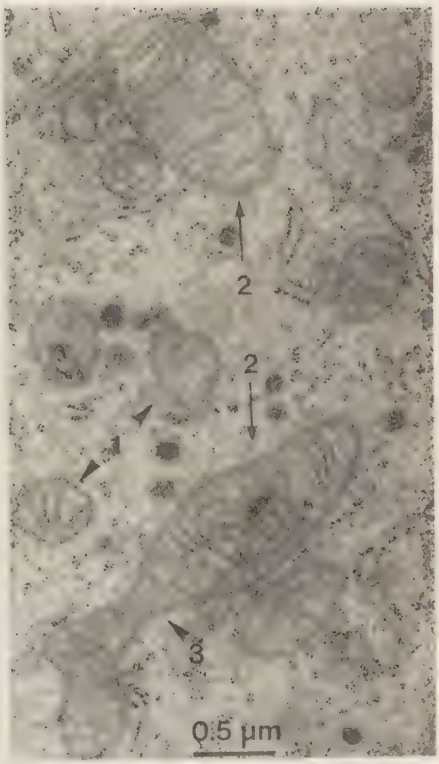


Abb. 29a

Abb. 29 + 29a A-Zellen eines Neugeborenen von D4 (523). (1) Kleine Mitochondrien, (2) große Mitochondrien mit vornehmlich lamellenartigen Cristae, (3) Einschnürung.

In mehreren A-Zellen Neugeborener von D4 (523) werden verschiedene Größen von Mitochondrien beobachtet (Abb. 29 und 3o). Ein Teil dieser Mitochondrien ist hypertroph. Die Cristae stellen sich entweder in Form enger Lamellen dar (Abb. 29a), oder sie sind tubuli-ähnlich (Abb. 3oa). Selten sind Einschnürungen vorhanden (Abb. 29a).

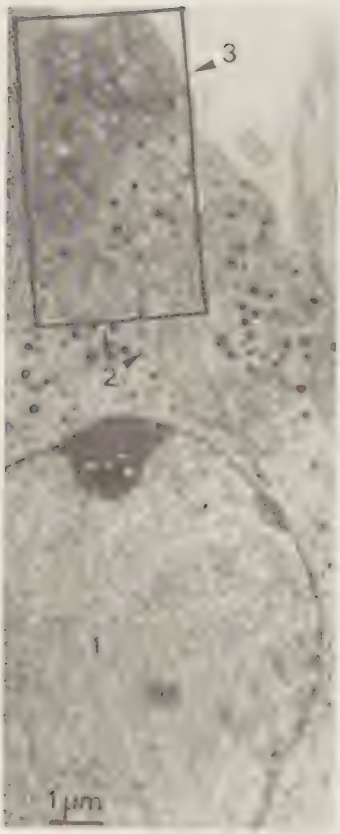


Abb. 30

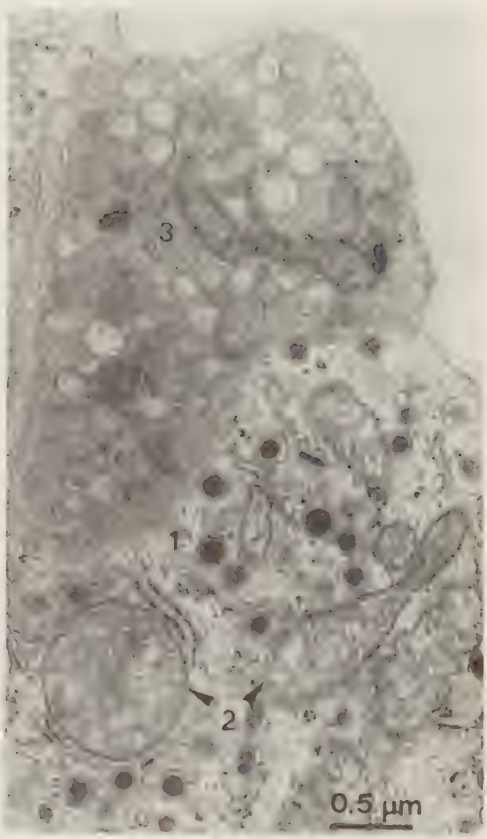


Abb. 30 a

Abb. 30 + 30a Inselzellen eines Neugeborenen von D4 (523) mit tubulinähnlichen Cristae . (1) A-Zelle , (2) große Mitochondrien in der A-Zelle , (3) Zelle mit Granula variabler Dichte .

In einer A-Zelle eines Neugeborenen von D4 (523) liegt ein Autophagosom vor (Abb. 28 und 28a) . Wir weisen deshalb darauf hin , weil das Auftreten von Autophagosomen auf den 13. - 15. Schwangerschaftstag beschränkt sein sollte (Pictet & Rutter 1972) . In einer amorphen Masse lassen sich noch Granula und Mitochondrien erkennen (Abb. 28a) .

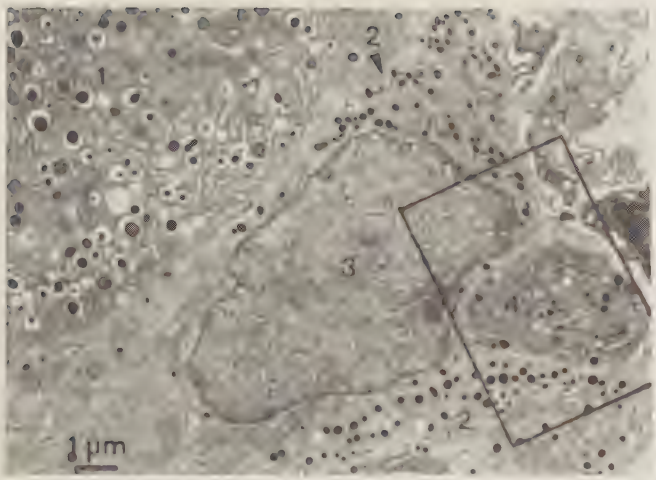


Abb. 31

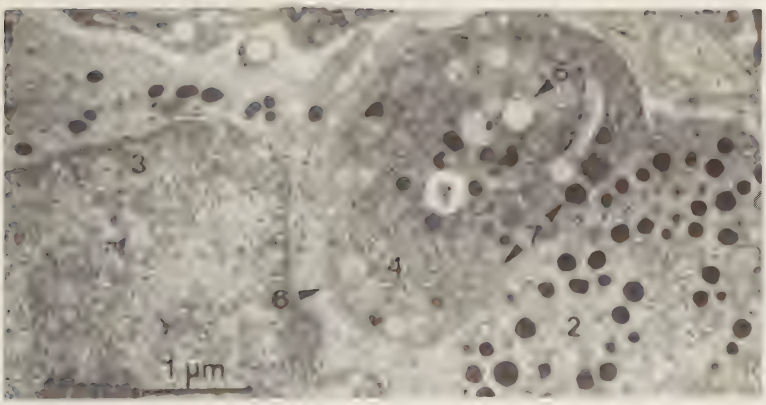


Abb. 31a

Abb. 31 + 31a Verschiedene Inselzelltypen eines Neugeborenen eines Kontrolltieres. (1) B-Zelle, (2) A-Zelle, (3) D-Zellen, (4) Zelle mit Granula sehr variabler Dichte (Abb. 31a), (5) optisch leere Granula, (6) Granula mit flockigem Inhalt, (7) verschieden dichte Granula.

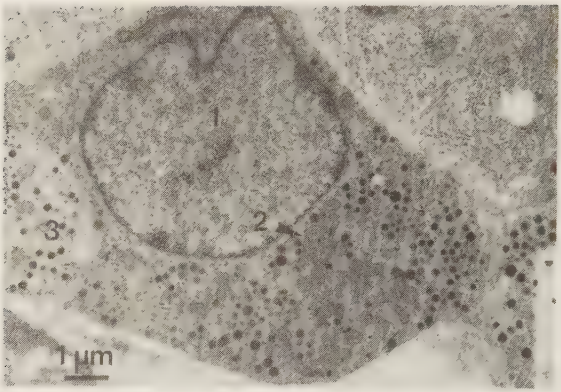


Abb. 32

Abb. 32 D-Zelle eines Neugeborenen von D3 (223).
(1) D-Zelle, (2) Anhäufung von Mitochondrien, (3) A-Zelle.

3.3.D-Zellen und D1-Zellen

Zwischen den D-Zellen der Kontrollen (Abb. 31 und 31a) und denen der Neugeborenen von D1 (68) und D3 (223) (Abb. 32) kristallisieren sich keine morphologischen Unterschiede heraus. Nur bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) fallen Fetttropfen und Myelinfiguren auf (Abb. 33 und 33a).
D1-Zellen nach Larsson et al (1976) werden selten beobachtet. Als Beispiel dient Abb. 34, ein weiteres Beispiel zeigt Abb. 36.

3.4. Zellen mit unterschiedlich elektronendichten Granula (Forssmann et al 1969 , Pictet & Rutter 1972 , Larsson et al 1976).

Bei der Durchmusterung aller elektronenmikroskopischen Präparate von Neugeborenen erkennt man in den meisten Inseln Zellen mit unterschiedlich elektronendichten Granula.

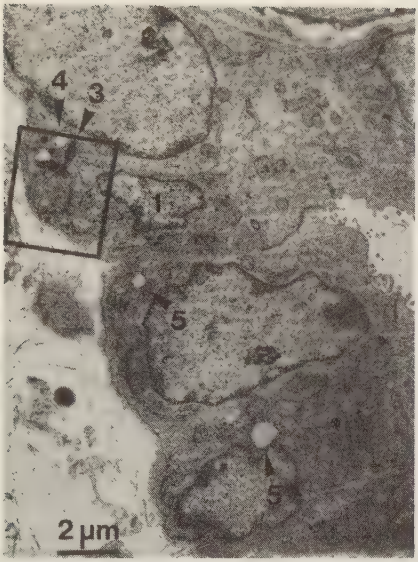


Abb. 33

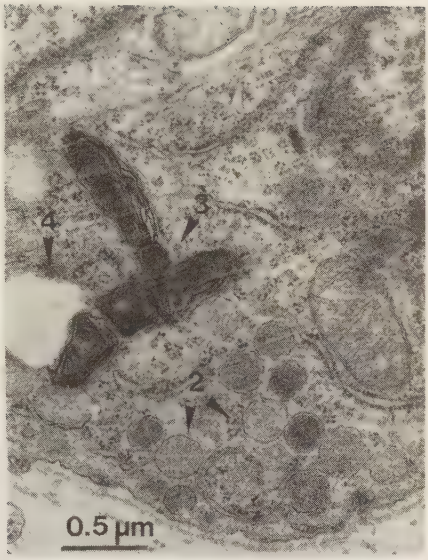


Abb. 33a

Abb. 33 + 33a Ganggewebe eines Neugeborenen von D4 (523). (1) D-Zelle am Ganglumen (Ausschnitt in Abb. 33a), (2) typische D-Granula, (3) Myelinfiguren, (4) Fetttropfen, (5) Fetttropfen auch in anderen Gangzellen.

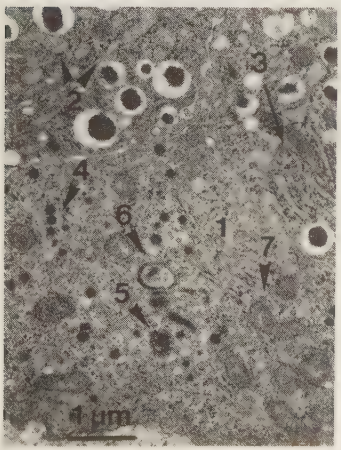


Abb. 34 Inselzellen eines Kontrolltieres. (1) D1-Zelle, neben (2) einer B-Zelle mit weiten RER-Zisternen und (3) einer B-Zelle mit engen RER-Zisternen, (4) D1-Granula, (5)Residualkörper, (6) "multivesicular body", (7) Mitochondrien.

Diese Zellen sind ausschließlich am Inselrand gelegen. Pro Inselquerschnitt wurden bis zu 4 dieser Zellen gefunden. Die Granula der Zellen sind unterschiedlich groß. Neben obtisch leer erscheinenden Vesikeln finden sich solche mit homogenem, hellem Inhalt bis hin zu solchen mit mehr elektronendichtem Kern, der das Granulum ausfüllt. Bisweilen ist der Inhalt des Granulums flockig (Abb. 35 und 35a sowie Abb. 3o und 3oa, 31 und 31a).

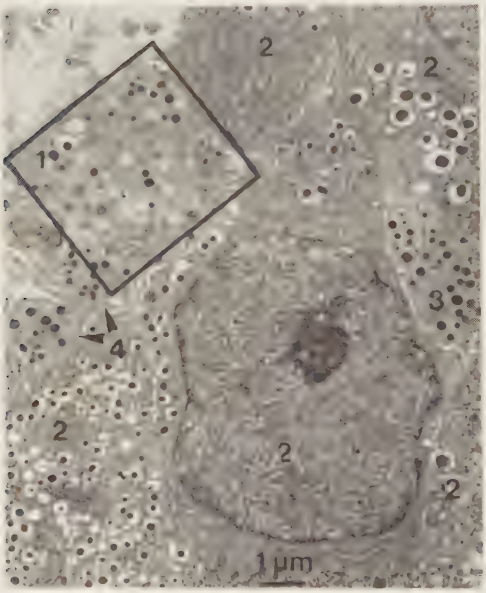


Abb. 35

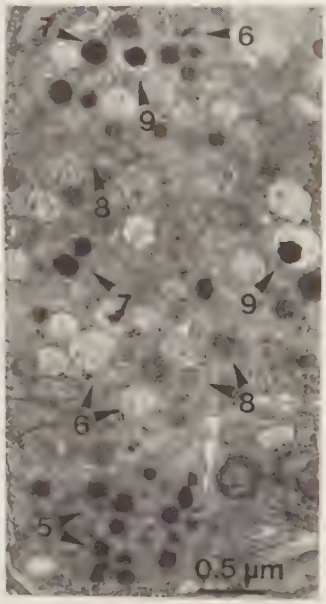


Abb. 35 a

Abb. 35 + 35a Verschiedene Inselzellen eines Neugeborenen von D3 (223). Abb. 35: (1) Zelle mit Granula verschiedener Elektronendichte (Ausschnitt in Abb. 35a), (2) B-Zellen, (3) A-Zelle, (4) D-Zellen; Abb. 35a: (5) D-Granula, (6) Granula mit flokkigem Inhalt, (7) Granula, deren sehr dichter Kern das Granulum ausfüllt, (8) Granula, deren heller Kern das Granulum ausfullt, (9) Granula, deren sehr dichter Kern von der Granulummembran durch einen weiten Spalt getrennt ist.

3.5. PP-Zellen (Larsson et al 1976 , Bergstrom et al 1977 , Pelletier 1977)

Ebenfalls am Rand von Inseln werden vereinzelt bei Neugeborenen von gesunden und diabetischen Tieren Zellen mit kleinen Granula gefunden. Deren elektronendichter Kern ist deutlich durch einen hellen Saum von der Vesikelmembran abgesetzt. Die Zellen, die von uns beobachtet wurden, weisen ein elektronenoptisch helles Protoplasma auf und enthalten wenige Zellorganellen (Abb. 36 und 36a).

Abb. 36

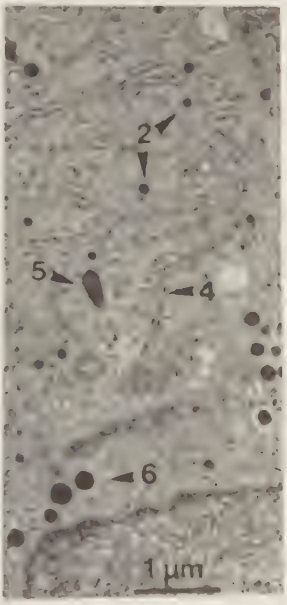


Abb. 36a

Abb. 36 + 36a PP-Zelle einer Kontrollinsel. (1) PP-Zelle, (2) kleine Granula mit elektronendichtem Kern und engem, aber deutlich sichtbaren Spalt zur Vesikelmembran, (3) schlanke Mitochondrien, (4) wenige enge Zisternen des RER, (5) Lysosom, (6) A-Granula; angrenzend an die PP-Zelle finden sich (7) eine A-Zelle, (8) eine B-Zelle, (9) eine D1-Zelle.

3.6. Nerven

Beim Durchmustern der elektronenmikroskopischen Präparate ist der Eindruck entstanden, daß die Inseln der Neugeborenen von gesunden und diabetischen Tieren in etwa gleichem Umfang über nervale Strukturen verfügen.
Im folgenden sind zwei Beispiele aufgeführt (Abb. 37 und 38). Weitere Beispiele zeigen Abb. 2o und 28.

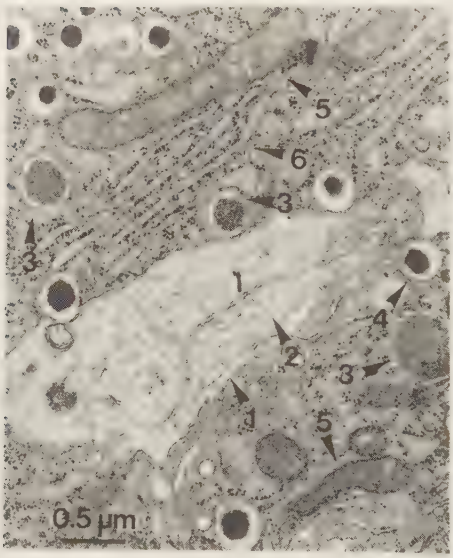


Abb. 37

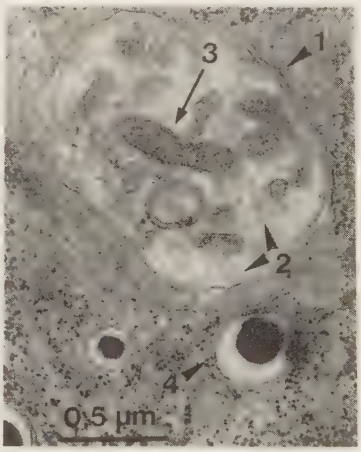


Abb. 38

Abb. 37 Nerv zwischen B-Zellen eines Neugeborenen eines Kontrolltieres. (1) Peripherer nicht myelinisierter Nerv mit (2) Mikrotubuli; (3) helle B-Granula, (4) dunkle B-Granula, (5) schlanke Mitochondrien, (6) flache RER-Zisternen.

Abb. 38 Nervenaxon zwischen B-Zellen eines Neugeborenen von D3 (223). (1) Axon, in dem Axon sichtbar (2) cholinerge Vesikel und (3) Mitochondrien; (4) dunkle B-Granula.

3.7. "Löchrig" erscheinendes Inselgewebe

Das im Lichtmikroskop "löchrig" erscheinende Gewebe stellt sich im Elektronenmikroskop als degeneriertes Gewebe dar. Es fallen folgende Veränderungen an den Zellorganellen auf: das Grundplasma ist aufgehellt, die Zisternen des RER sind erweitert, teilweise ist eine Vesikulation feststellbar. Die Mitochondrien sind geschwollen, deren Matrix elektronenhell mit teilweise flokkulenten Ablagerungen, zum Teil lösen sich die Cristae auf.

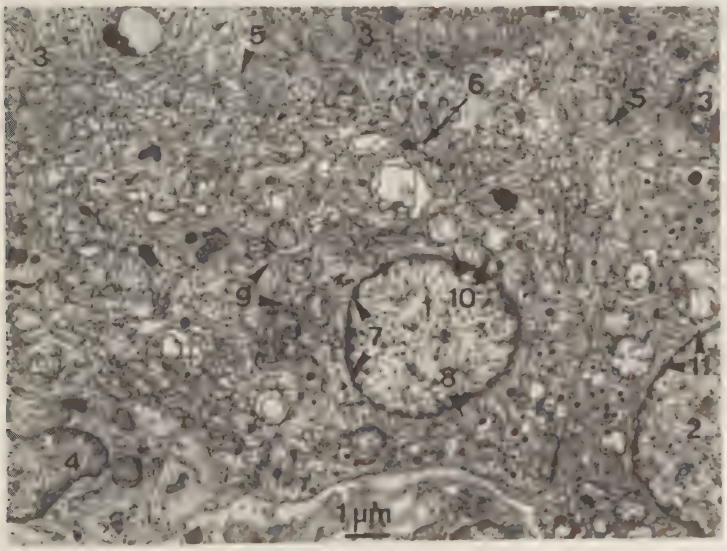


Abb. 39

Abb. 39 Degenerierende B-Zellen in Neugeborenen von D4 (523). (1) Degenerierte B-Zelle, (2) degenerierte B-Zelle, die in Abb. 4o ganz gezeigt ist, (3) benachbarte B-Zellen, (4) an der leicht degenerierten B-Zelle anliegender, peripherer, nicht myelinisierter Nerv; (5) dilatierte RER-Zisternen, (6) hypertrophierter Golgi-Apparat, (7) Glykogenablagerung, (8) Anhäufung von B-Granula, zu einem großen Teil helle Granula, am Gefäßpol der B-Zelle (1); (9) vergrößerte Mitochondrien mit leicht verminderter Matrixdichte und Zahl der Cristae, (1o) Mitochondrien mit Vakuolenbildung, (11) elektronenhelle Mitochondrien mit stärkeren Degenerationszeichen in der stärker degenerierten Nachbarzelle (2).

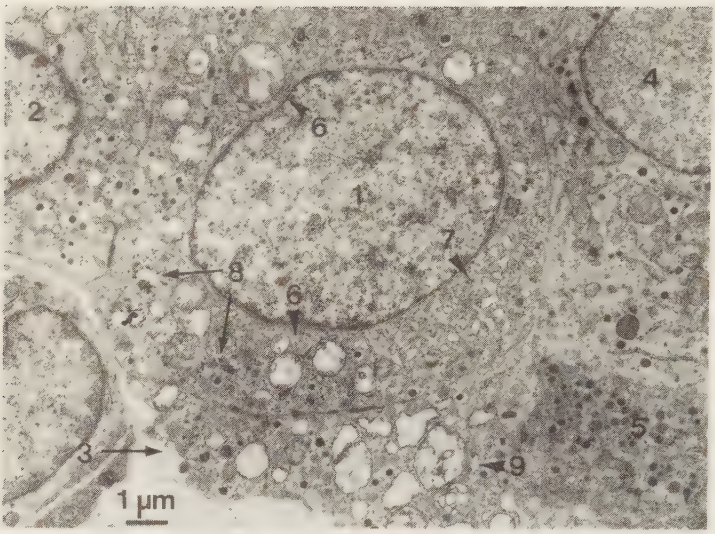


Abb. 4o

Abb. 4o Degenerierende B-Zellen des gleichen Neugeborenen von D4 (523) wie in Abb. 39. (1) Degenerierte B-Zelle, (2) degenerierte B-Zelle aus Abb. 39, (3) untergehende B-Zelle mit Zellmembrandefekt, massiv dilatierten RER-Zisternen und massiv geschwollenen Mitochondrien ohne Glykogenablagerung; benachbart sind eine intakte (4) A-Zelle und (5) D-Zelle; (6) Mitochondrien mit elektronenheller Matrix und Auflösung der Innenstruktur, (7) deutlich dilatierte RER-Zisternen, (8) Glykogenablagerung, (9) flokkulente Ablagerungen in einzelnen Mitochondrien.

Der Golgi-Apparat ist erweitert. Beginnend von leichten Veränderungen bis hin zu schweren ist ein fließender Übergang erkennbar (Abb. 39 und 4o). Von diesen degenerativen Veränderungen können alle Zelltypen betroffen sein, am häufigsten sind es jedoch die B-Zellen. B-Zellen weisen auch gravierendere Degenerationen auf als die anderen endokrinen Zelltypen.
Die Veränderungen betreffen einzelne Zellen in sonst intaktem Inselgewebe (Abb. 41). Teilweise sind größere Areale der Inselquerschnitte defekt (Abb. 4 und 5).

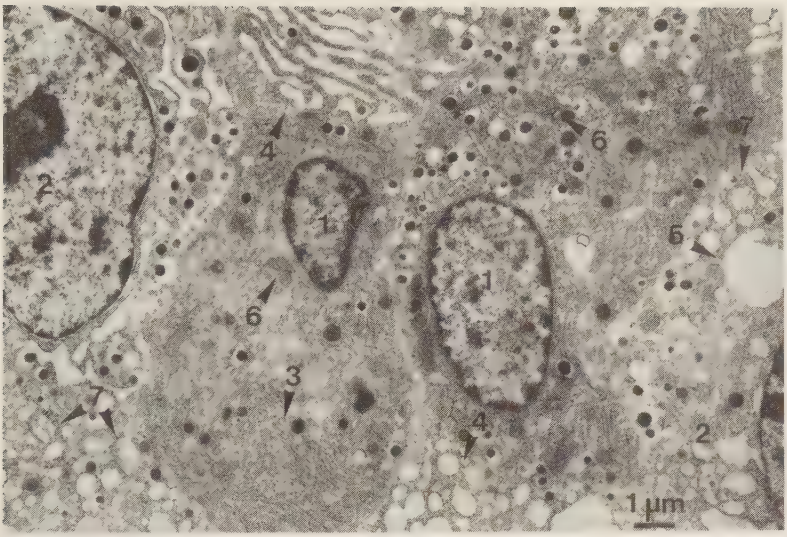


Abb. 41

Abb. 41 B-Zellen eines Neugeborenen eines Kontrolltieres. (1) Intakte B-Zellen neben (2) B-Zellen mit Degenerationszeichen; (3) enge RER-Zisternen, (4) dilatierte RER-Zisternen, (5) zum Teil stark erweiterte RER-Zisternen, (6) orthodoxe Mitochondrien, (7) Mitochondrien mit heller Matrix und Zeichen beginnender Cristae-Auflösung.

Manchmal finden sich diese Veränderungen nur am Randsaum der Insel, während das Zentrum der Insel weitgehend intakt ist. Seltener werden die degenerativen Veränderungen im gesamten Inselquerschnitt beobachtet.

V. Diskussion

Verlauf des Diabetes der Muttertiere während der Schwangerschaft

Als Modell einer diabetischen Schwangerschaft werden am häufigsten Alloxan-diabetische Ratten und - in den letzten Jahren - Streptozotocin-diabetische Ratten herangezogen.
Ein bevorzugter experimenteller Ansatz besteht darin, unterschiedliche Dosen von Streptozotocin zu verabreichen und nach Manifestation des Diabetes die Tierkollektive nach dem Schweregrad ihres Diabetes zu sortieren. Die Tiere bleiben während der Schwangerschaft ohne Insulingaben. Dem Bericht von Eriksson et al (1980) nach zu schließen, schwanken die Blutglukoseniveaus der einzelnen Tiere während der gesamten Schwangerschaft nicht auffällig.
Demgegenüber steht der Ansatz, einen Diabetes mit relativ hohen Dosen von Streptozotocin zu erzeugen und den Verlauf des Diabetes während der Schwangerschaft gezielt durch Insulingaben zu beeinflussen. Diesem Ansatz folgt die Studie von Noever (1980) und Noever et al (in Vorbereitung), aus der sich unser Tiermaterial rekrutiert.
Bei den aus einem Kollektiv stammenden Muttertieren D1 - D4 fällt auf, daß bei den Tieren D1 - D3 in den letzten fünf Tagen der Schwangerschaft das Blutzuckerniveau fällt, während es bei dem Muttertier D4 steigt (Tab. 1, S. 6).
Daher werden alle Beobachtungen an den Neugeborenen dieses Muttertieres im folgenden jeweils gesondert mit den Kontrollen und innerhalb der diabetischen Gruppe verglichen und diskutiert.

Geburtsgewicht der Neugeborenen

Im Vergleich zu den Kontrollen tendieren die Neugeborenen der diabetischen Muttertiere zu niedrigeren Körpergewichten. Am deutlichsten tritt der Gewichtsunterschied bei den Neugeborenen von D4 (523) auf (Tab. 2 und 3, S. 21 und 22). Hier decken sich die Befunde mit der Mehrzahl ähnlicher Untersuchungen. In keiner dieser Arbeiten wurde eine Entwicklung der Feten oder Neugeborenen beobachtet, die mit der bei Menschen auftretenden Makrosomie vergleichbar wäre (Friedgood & Miller 1945, Miller 1947, Levi & Weinberg 1949, Sinden & Longwell 1949, Lindan & Morgans 195o, Bartelheimer & Kloos 1952, Kim et al 196o a, Lawrence & Contopoulos 196o, Rishi et al 1969, Golob et al 197o, Sybulski & Maughan 1971, Fujimoto & Fujii 1974, Pitkin & van Orden 1974, Aerts & van Assche 1977, Kervran et al 1978, Eriksson et al 198o). Dem stehen relativ wenige Arbeiten gegenüber, in denen über ein erhöhtes Geburtsgewicht von Feten und Neugeborenen von Ratten mit mildem Diabetes berichtet wurde (Solomon 1959, Lazarow et al 196o, Pitkin et al 1971).

Blutzucker der Neugeborenen

Wie bei allen Untersuchungen über Feten und Neugeborene diabetischer Ratten (Kim et al 196o, Pitkin & van Orden 1974, Aerts & van Assche 1977, Kervran et al 1978) wird auch für die hier untersuchte Gruppe von Tieren eine eindeutige Abhängigkeit zwischen dem mütterlichen Blutzucker und dem Blutzucker der Neugeborenen beobachtet (Tab. 2 und 3, S. 21 und 22).

Plasmainsulin

In der Literatur wird für die letzten Schwangerschaftstage bei Rattenfeten von gesunden Muttertieren ein Ansteigen der Plasmainsulinkonzentration im Blut auf Werte zwischen 5 x $1o^{-1o}$ und $1o^{-9}$ mol/l berichtet. Nach der Geburt geht die Plasmainsulinkonzentration auf Werte zwischen 8 x $1o^{-11}$ und 3 x $1o^{-1o}$ mol/l zurück (Aerts & van Assche 1977, Kervran et al 1978, Sodoyez-Goffaux et al 1979, Eriksson et al 198o, Mc Evoy & Madson 198o a). Im Vergleich dazu liegen die Plasmainsulinwerte unserer Kontrollgruppe mit 22 ng/ml ≃ 3,8 x $1o^{-9}$ mol/l etwa eine Zehnerpotenz höher. Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen von D1-D3 bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die der Kontrolltiere, die der Neugeborenen von D4 (523) sind im Mittel etwa dreimal so hoch. Das Verhältnis von Blutzucker zu Plasmainsulin ist jedoch in Relation zu den Kontrollen und zu den Neugeborenen von D1-D3 relativ niedrig. In der einschlägigen Literatur findet man unterschiedliche Befunde. Eriksson et al (198o) konstatieren bei Neugeborenen schwer diabetischer Muttertiere einen Anstieg der Plasmainsulin-Werte, aber auch eine Erhöhung der Relation Blutzucker / Plasmainsulin. Demgegenüber beschreiben Kervran und Mitarbeiter (1978) eine Abnahme der Plasmainsulinkonzentration bei Neugeborenen schwer diabetischer Tiere, eine deutliche Zunahme jedoch bei Neugeborenen von Muttertieren mit mildem Diabetes. Aerts & van Assche (1977) veröffentlichen eine verminderte Plasmainsulinkonzentration für alle Neugeborenen von Muttertieren mit unterschiedlichen Diabetesgraden im Vergleich zu den Kontrollen.

Prozentualer Anteil des endokrinen Gewebes am Pankreas, mittlere Inseldichte und mittlere Inselfläche

Es liegen eine Reihe quantitativer Bestimmungen des Anteils der Langerhansschen Inseln am Pankreas von Feten und Neugeborenen gesunder Ratten vor (Frye 1957, Hegre et al 1973, Freie et al 1975, Aerts & van Assche 1977, Mc Evoy & Madson 198o b, Eriksson & Swenne 1982). Die absoluten Werte sind nicht ohne Einschränkungen zu vergleichen, da unterschiedliche Rattenstämme, unterschiedliche Fixierungs- und Einbettungsprozeduren und auch unterschiedliche morphometrische Auswertungsmethoden eingesetzt worden sind. Der Übersicht halber wurden Werte aus der Literatur und eigene Werte in einer Tabelle zusammengestellt (Tab. 11). Ein Vergleich der Angaben läßt jedoch die Größenordnung des endokrinen Anteils am Pankreas auf 1,5 - 5 % abschätzen.
Bei einer Gegenüberstellung der Feten und Neugeborenen von gesunden und diabetischen Tieren differieren die Relationen je nach dem, ob die diabetischen Muttertiere während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt worden sind oder nicht. Auch hier sind Angaben aus der Literatur und die eigenen Ergebnisse der Übersicht wegen tabellarisch geordnet (Tab. 12 a und b).

Bei Feten und Neugeborenen von diabetischen Muttertieren, die während der Schwangerschaft nicht mit Insulin behandelt worden sind, wird in den meisten Arbeiten durchweg bei mildem und schwerem Diabetes der Muttertiere eine Zunahme des endokrinen Gewebes im Vergleich zu den Nachkommen gesunder Tiere beobachtet (Frye 1957, Kim et al 196o, Pitkin & van Orden 1974, Aerts & van Assche 1977 und 1981). Nur in einer kürzlich erschienenen morphometrischen Arbeit wurde die Hyperplasie der B-Zellen nicht bestätigt: bei Neugeborenen manifest diabetischer Ratten finden Eriksson & Swenne (1982) eine mittlere Volumendichte immunozytochemisch Insulin-positiver Zellen von nur einem Drittel derjenigen bei Kontrollen.

Tab. 11 Vergleich der von verschiedenen Autoren ermittelten Werte des prozentualen Anteils des Inselgewebes am Pankreas von gesunden Feten

Literatur	Feten von	Alter in Tagen	$\frac{F_{Endo} \times 100}{F_{Pankreas\ gesamt}}$ [%]	$\frac{F_{Endo} \times 100}{F_{Endo} + F_{Exo}}$ [%]	Meßmethoden
Frye (1957)	Wistar-Ratten	22	3,9 - 4,5	6,42 ± 0,55	nach Richardson & Young (1937) (Wägen)
Hegre et al (1973)	Spraque-Dawley Ratten	22	1,9 ± 0,4	2,81 ± 0,59	nach Hegre et al (1972) (Scanning-Methode)
Freie et al (1975)	Wistar Ratten	22	1,5 ± 0,24	-	nach Chalkley (1943)
Aerts & van Assche (1977)	Wistar-Ratten	22 Tag der Geburt	3,8 ± 1,7 5,4 ± 1,8	-	nach Weibel (1969)
eigene Ergebnisse	Osborne-Mendel Ratten	Tag der Geburt	1,4 ± 1,28	2,3 ± 2,1	siehe Methoden

Tab. 12a Vergleich der von verschiedenen Autoren ermittelten quantitativen Unterschiede des Inselgewebes von Rattenfeten normaler und diabetischer Mütter

Literatur	Feten von	Alter in Tagen	Behandlung	Meßparameter	$\bar{x} \pm SD$	Meßmethoden
Frye (1957)	Wistar-Ratten	22	a) K b) Allox.-Diabet. c) Allox.-Diabet. + Insulin	$\frac{F_{Endo} \times 100}{F_{Exo}}$ [%]	6,42 ± 0,55 12,40 ± 0,40 4,19 ± 0,58	nach Richardson & Young (1937)
Kim et al (1960)	Sprague-Dawley Ratten	22	a) K b) Allox.-Diabet.	Inselgröße Fläche in [μm^2]	44855 ± 21 62299 ± 17	Messung der größten Insel des jeweiligen Schnittes
Pitkin & van Orden (1974)	Sprague-Dawley Ratten	22	a) K b) Strept.-Diabet. -mild -schwer	Inselgröße [Fläche], Dimension fraglich	1,45 ± 0,08 2,41 ± 0,13 3,04 ± 0,12	Methode nicht rekonstruierbar

K = Kontrolltier, Allox.-Diabet = Alloxan-diabetisches Tier, Strept.-Diabet. = Streptozotocin-diabetisches Tier, Bz = Blutzucker, F_{Endo} = endokrine Fläche (Exo = exokrin).

Tab. 12b Vergleich der von verschiedenen Autoren ermittelten quantitativen Unterschiede des Inselgewebes von Rattenfeten normaler und diabetischer Mütter

Literatur	Feten von	Alter in Tagen	Behandlung	Meßparameter	$\bar{X} \pm SD$	Meßmethoden
Aerts & van Assche (1977, 1981)	Wistar-Ratten	Tag d. Geburt	a) K b) Strept.-Diabet. Bz [mg/dl] >1oo >4oo >45o	$\frac{F_{Endo} \times 1oo}{F_{Pankr.\ ges.}}$ [%]	5,4 + 1,8 8,6 ± 2,6 7,9 ± 2,1 7,o ± 2,5	nach Weibel (1969)
eigene Werte	Osborne-Mendel Ratten	Tag d. Geburt	a) K b) Strept.-Diabet. + Insulin	$\frac{F_{Endo} \times 1oo}{F_{Endo} + F_{Exo}}$ [%]	2,3 ± 2,1 2,6 ± 2,3	siehe Methoden

K = Kontrolltier, Strept.-Diabet. = Streptozotocin-diabetisches Tier, F_{Endo} = endokrine Fläche, F_{Exo} = exokrine Fläche, $F_{Pankr.ges.}$ = gesamte Pankreasschnittfläche.

Die Neugeborenen subdiabetischer Ratten sind nicht different von den Kontrollen. Eriksson & Swenne postulieren eine verzögerte Entwicklung fetaler B-Zellen bei manifestem mütterlichem Diabetes.
Bei Neugeborenen diabetischer Tiere, die während der Schwangerschaft mit Insulin behandelt worden sind, ist der endokrine Anteil vermindert in Relation zu den Kontrollen (Frye 1957) respektive vergleichbar den Kontrollen (Eriksson & Swenne 1982, eigene Beobachtungen).
Eine steigende Tendenz des prozentualen Inselanteils, die statistisch nicht signifikant ist, zeichnet sich bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) ab (Tab. 4 und 5, S. 23 und 24). Diese Tendenz ist auch erkennbar, wenn man die Anschnittflächen der Inseln nach ihrer Größe ordnet (Histogramm - Abb. 7, S. 27) und ihre relativen Häufigkeiten vergleicht. Die größten Abweichungen werden im Bereich der mittleren Inselgrößen beobachtet. Die Vergrößerung der Anschnittflächen bei den Neugeborenen von D4 (523) ist jedoch nicht so ausgeprägt, daß sie zu einer Vergrößerung der mittleren Inselfläche oder des prozentualen Inselanteils führte (Tab. 4 und 5).
An dieser Stelle soll kurz das Auflösungsvermögen für die vorgelegte Studie diskutiert werden, das sich auf der Basis des hierarchischen Modells und der Meßdaten inklusive deren Varianzen errechnet. Danach wird eine Erhöhung des Inselanteils um das 2,8-fache und eine Verdoppelung der mittleren Inselfläche angezeigt (Abb. 42 und 43). Eine Erhöhung der Zahl der Muttertiere von 4 auf 12 (Abb. 42) würde das Auflösungsvermögen auf ein Optimum steigern, so daß eine Vergrößerung der mittleren Inselfläche auf das 1,5-fache und eine Erhöhung des prozentualen Inselanteils auf das 1,8-fache signifikant unterschiedlich angezeigt würde. Diese Anzahl von Muttertieren war jedoch nicht verfügbar. Eine Erhöhung der Zahl der Blöckchen (Abb. 43) würde keine Verbesserung des Auflösungsvermögens ergeben.

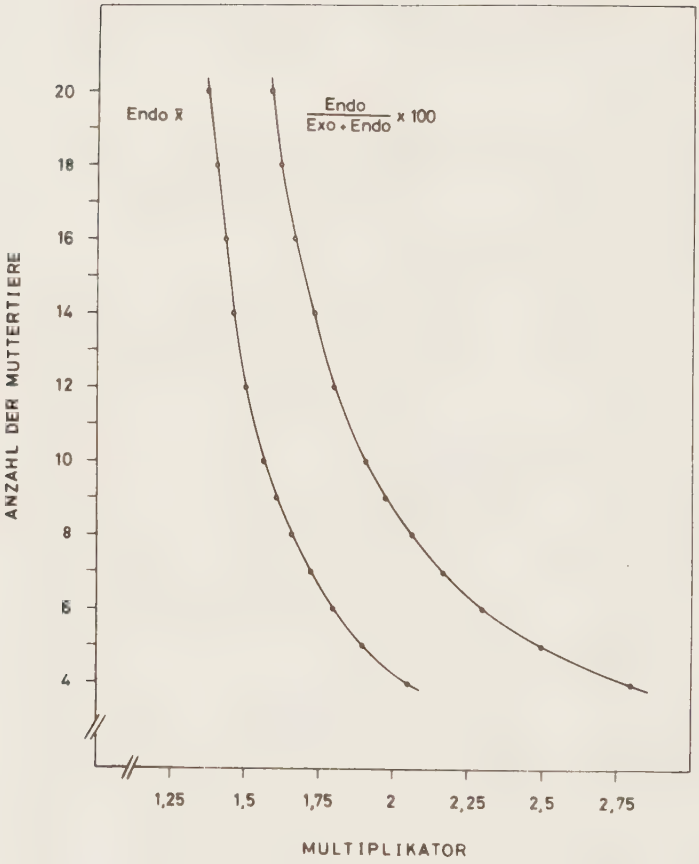


Abb. 42

Abb. 42 Auflösungsvermögen unserer Studie für die Parameter mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil in Abhängigkeit von der Zahl der Muttertiere. Dargestellt ist der Grössenunterschied der Werte für die Parameter in der behandelten Population im Vergleich mit den Kontrollen (Multiplikator), der erkannt werden kann, wenn die Zahl der Muttertiere erhöht wird bei einer unveränderten Zahl von 4 Neugeborenen je Muttertier und je 4 Blöckchen mit je 1 untersuchtem Schnitt.

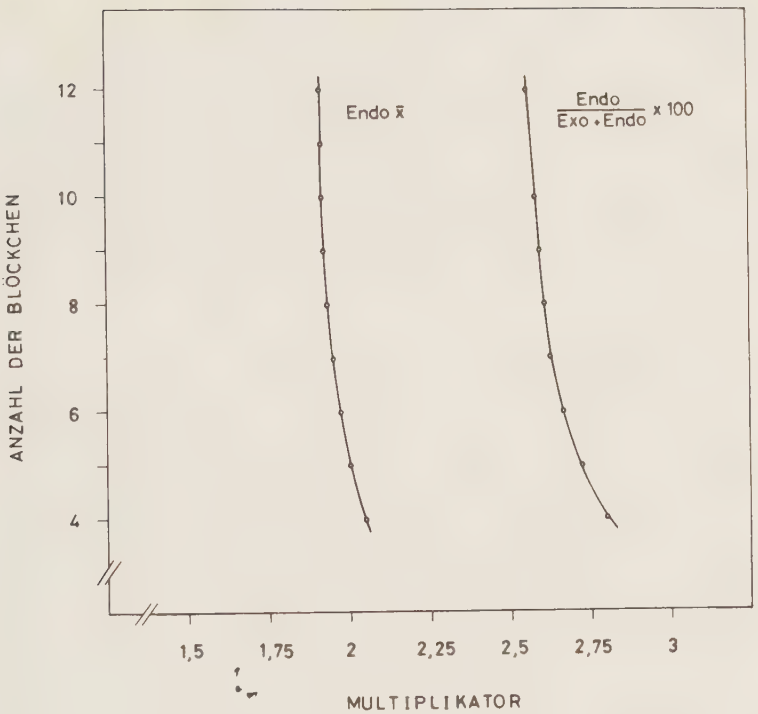


Abb. 43

Abb. 43 Auflösungsvermögen unserer Studie für die Parameter mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil. Dargestellt ist der Größenunterschied der Werte für die Parameter in der behandelten Population im Vergleich mit den Kontrollen (Multiplikator), der erkannt werden kann, wenn bei unveränderter Zahl von 4 Muttertieren mit je 4 Neugeborenen und 1 untersuchten Schnitt pro Blöckchen die Zahl der untersuchten Blöckchen erhöht wird.

Mitosen

Daß ausdifferenzierte B-Zellen, die Insulin produzieren, die Fähigkeit zur mitotischen Teilung behalten, weisen Like & Chick (1969) elektronenmikroskopisch nach. Den Zusammenhang zwischen der Rate der B-Zellreplikation und dem Blutzuckerspiegel zeigen in vitro-Befunde an Ratten-B-Zell-Monolayerkulturen (Chick 1973, Chick et al 1973, King & Chick 1976, King et al 1978, Swenne 1982), an Gewebekulturen von Rateninseln (Andersson et al 1974) und an Ratten künstlich durch Glukosezufuhr erzeugter Hyperglykämie (Brosky et al 1972) auf. In allen Fällen stimuliert Glukosezufuhr die Mitoseaktivität von B-Zellen. Bei Feten diabetischer Mütter, die unter dem Einfluß der mütterlichen Hyperglykämie stehen, ist folglich eine erhöhte Mitoserate der B-Zellen zumindest vorstellbar.

Frye hat bereits 1957 eine lichtmikroskopische Kontrolle 17-19 Tage alter Feten Alloxan-diabetischer Ratten durchgeführt. Bei Feten diabetischer Tiere findet er einen Anstieg der Mitosenzahl im Vergleich zu den Kontrolltieren. Dagegen beobachtet er bei Feten diabetischer Tiere, die mit Insulin behandelt und auf sehr niedrige Blutzuckerwerte (2o-6o mg/dl) eingestellt waren, eine Abnahme der Mitosen relativ zu den Kontrollen.
In der vorliegenden Untersuchung werden bei den Neugeborenen der diabetischen Ratten 1,7-mal so viele Mitosen wie bei den Kontrollen gezählt (Tab. 7, S. 28). Zwar war bei der lichtmikroskopischen Zählung der Mitosen keine Differenzierung nach Zelltypen möglich, elektronenmikroskopische Stichproben zeigten jedoch Mitosen in ausdifferenzierten B-Zellen. Andererseits finden Swenne & Eriksson (1982) bei 2o und 22 Tage alten Feten manifest diabetischer Ratten nur ein Drittel der Mitosenzahl in Inselzellen von Kontrolltieren.

Diese Ergebnisse sind divergent, doch weiß man aus früheren in vitro-Studien mit Glukoseinfusionen in Ratten (Brosky et al 1972) und nach Gabe von Insulinantikörpern (Logothetopulus 1972), daß die Mitoserate stimulierter B-Zellen nach Erreichen eines Maximums wieder auf niedrigere Werte absinkt. Dies könnte ein Ansatz zur Klärung der unterschiedlichen Ergebnisse sein, weil der Blutzuckerspiegel der diabetischen Ratten in unserer Studie durch die tägliche Insulinapplikation immer wieder gesenkt wurde.

Ultrastruktur der B-Zelle: Veränderungen bei Neugeborenen diabetischer Ratten

In der ruhenden, normalen B-Zelle (siehe review; Orci 1974) dominieren die Insulingranula als zytoplasmatische Zellkomponente. Ihre Anzahl liegt bei einigen Tausend pro Zelle. Als Inhalt der Granula wird einmal ein elektronendichter Kern, der sich deutlich durch einen hellen Hof von der Granulummembran abgrenzt, vorgefunden. Der Durchmesser dieser Granula (dunkle Granula) beträgt im Mittel 4oo nm (Tab. 1o, S. 41). Zum anderen werden Granula mit weniger dichtem, das Granulum fast ausfüllendem Inhalt beobachtet (helle Granula). Ihr Durchmesser beträgt 5oo nm. In beiden Typen ist mit Immunfluoreszenz Insulin nachweisbar (Lazarus et al 1967, Fawcett et al 1969). Die (funktionelle) Bedeutung der unterschiedlichen Insulinspeicherformen ist noch nicht geklärt (Lazarus & Volk 1962 a und b, Lazarus et al 1967, Bencosme & Martinez-Palomo 1968, Howell et al 1969, Fawcett et al 1969, Renold 197o, Nakayama et al 1971, Bencosme et al 1971, Petkov & Danen 1973, Moleson et al 1973, Aerts & van Assche 1975). Nach Stimulation der B-Zellen mit Glukose ist generell eine Degranulierung zu beobachten. Das läßt sich zum Beispiel in vitro an isolierten Mäuseinseln nach Inkubation in Medien hoher Glukosekonzentration (Andersson et al 1974, Borg et al 1975) und nach Glukoseinfusionen bei Ratten (Brosky et al 1972) experimentell produzieren.

Spontan zeigt es sich bei genetisch fetten Ratten (Shino et al 1973) und bei spontan diabetischen Tieren (Like et al 1965, Shino & Iwatsuka 197o).
Durchweg liegt eine teilweise oder vollständige Degranulierung der B-Zellen von Neugeborenen und Feten diabetischer Tiere vor. In der Literatur werden in lichtmikroskopischen Untersuchungen bei Feten und Neugeborenen gesunder Mütter durchschnittlich 4o-6o % der B-Zellen als granuliert angegeben (Kim et al 1958 und 196o, Wellmann et al 1969, Pitkin & van Orden 1974, Freie et al 1975, Aerts & van Assche 1977 und 1981). Bei den Neugeborenen mild diabetischer Mütter liegt eine verminderte, bei denen schwer diabetischer Mütter eine nahezu vollständige Degranulierung vor.
Die Befunde dieser Arbeiten zeigen eindeutig eine Abhängigkeit zwischen Degranulierung und Höhe des Blutzuckerspiegels. Die bisher einzige quantitative elektronenmikroskopische Untersuchung der Granulierung durch Aerts & van Assche (1977, 1981) ergibt eine Verminderung der Zahl der hellen und dunklen Granula bei den Neugeborenen schwer diabetischer Ratten auf jeweils zwei Drittel der Zahl bei den Kontrollen. Wir finden hingegen eine Verdoppelung der Zahl der hellen Granula, aber eine Reduzierung der Zahl der dunklen Granula auf ein Fünftel bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres gegenüber den Kontrollen. Bei den Neugeborenen der leichter diabetischen Muttertiere D1 (68) und D3 (223) ist die Zahl der dunklen und hellen Granula zwar auch, aber in geringerem Umfang herabgesetzt.
Der Durchmesser der hellen und dunklen Granula ist bei den Neugeborenen all unserer diabetischen Muttertiere kleiner als bei den Kontrollen. Am größten ist die Differenz bei den Neugeborenen von D4 (523), zum Vergleich liegen bisher keine Ergebnisse aus anderen Arbeiten vor.
Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß der Insulingehalt der Inseln der Neugeborenen der diabetischen Ratten vermindert ist, am ausgeprägtesten bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Tieres D4 (523).

Glykogen

Toreson (195o) entdeckte erstmals Glykogen in B-Zellen verstorbener Diabetiker. In der Folge beobachteten zahlreiche Forscher Glykogenablagerungen in B-Zellen unter dem Einfluß von Hyperglykämie: in experimentell erzeugtem Diabetes an Ratten (Carpenter & Lazarow 1967), Hamstern und Hasen (Williamson 196o) und bei Hyperglykämie nach Glukoseinfusionen (Williamson 196o, Williamson & Lacy 1961, Brosky et al 1972). Einige Autoren beschreiben Glykogenablagerungen bei Neugeborenen diabetischer Ratten (Angervall 1959, Kim et al 1958 und 196o, Aerts & van Assche 1977). Das Ausmaß der Glykogeninfiltration ist korreliert mit der Höhe des mütterlichen Blutzuckerspiegels (Kim et al 196o) und der Dauer der Hyperglykämie (Carpenter & Lazarow 1967).
Kim et al (196o) können Glykogenablagerungen regelmäßig nur bei Blutzuckerspiegeln über 24o mg/dl nachweisen. Gleichfalls finden Aerts & van Assche (1977) Glykogenablagerungen wie wir nur bei Neugeborenen schwer diabetischer Muttertiere.
Glykogenablagerungen treten bereits während wenige Stunden dauernder Hyperglykämie auf (Carpenter & Lazarow 1967, Brosky et al 1972). Dagegen bilden sich die Glykogenablagerungen bei Normalisierung der Stoffwechsellage nur langsam zurück (Carpenter & Lazarow 1967). Auch bei Neugeborenen diabetischer Ratten ist zunächst die Regranulierung vollzogen (5. Tag p.p.), während die Glykogeninfiltration erst später (7. Tag p.p.) zurückgebildet ist (Kim et al 196o).
Ein umgekehrtes Verhältnis wird zwischen dem Grad der B-Granulation und dem Ausmaß der Glykogenablagerung angegeben (Williamson 196o, Kim et al 196o, Williamson & Lacy 1961, Carpenter & Lazarow 1967).

Wie bei Kim et al (196o), Williamson & Lacy (1961) und Aerts & van Assche (1977) treten die Glykogeninfiltrationen auch bei uns ausschließlich in B-Zellen auf und bevorzugt in B-Zellen mit wenigen oder keinen Granula. Das ist in unserem Fall bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres D4 (523). Graf & Klessen (1981) finden nur wenig Glykogen in A-, D- und PP-Zellen steroid-diabetischer Ratten, nach Meinung der Autoren wegen dieses seltenen Auftretens eventuell ein Artefakt. Kim et al (196o) begrenzen die Glykogeninfiltration auf mehr zentral gelegene Inselzellen, während wir das Glykogen mehr gleichmäßig über die Insel verteilt beobachten.
In Glykogenablagerungen finden sich auch bei uns häufiger vakuolige Strukturen, die von einigen Autoren als "sog. hydropische Degeneration" beschrieben werden (Toreson 195o, Kim et al 1958 und 196o, Williamson & Lazarow 1961).

Fetttropfen und Myelinfiguren

Während wir Fetttropfen und Myelinfiguren in D-Zellen von Neugeborenen von D4 (523) und in B-Zellen der Neugeborenen aller diabetischen Mütter finden, am häufigsten aber bei den Neugeborenen von D4 (523), wird über Neugeborene diabetischer Mütter in der Literatur darüber nicht berichtet. Lediglich in isolierten Inseln von Mäusen, die in Medien hoher Glukosekonzentration kultiviert wurden, werden gelegentlich Fettkörper beobachtet (Andersson et al 1974).
Ceroid und Interceroid entsteht nach Hartroft & Porta (1965) bei Mensch und Tier bei einer Vielzahl von Schädigungen, bei denen vielfach ungesättigte Fettsäuren in abnormer Form und Menge angehäuft werden. Unseres Erachtens könnte das vermehrte Auftreten von Fetttropfen und Myelinfiguren bei den Neugeborenen der diabetischen Population am ehesten auf die die Hyperglykämie begleitende Fettstoffwechselstörung zurückgeführt werden.

Mitochondrien

Aerts & van Assche (1977, 1981) errechnen bei den Neugeborenen schwer diabetischer Ratten eine signifikant erhöhte Volumendichte der Mitochondrien, die eine elektronenhelle Matrix besitzen. Einen Artefakt schließen Aerts & van Assche aus, weil sie die Veränderungen der Mitochondrien nur in B-Zellen und in B-Zellen mit gut entwickeltem RER beobachten. Bei den Neugeborenen unseres schwer diabetischen Muttertieres D4 (523) scheinen die Mitochondrien bei der vergleichenden Durchmusterung allgemein vergrößert und runder, die Matrix heller, die Cristae normal weit bis gering dilatiert (Abb. 5 a, 6, 15, 16). Vereinzelt liegen hier "Riesenmitochondrien" vor (Abb. 1o). Rupturzeichen und Anhäufungen flockiger Dichten, Kriterien der Degeneration nach Laiho & Trump (1975), zeigen diese vergrößerten Mitochondrien nicht.
Vergrößerte Mitochondrien werden in mehreren Situationen gesteigerten Zellstoffwechsels gefunden: 1) Like et al (1965) beschreiben in B-Zellen von Mäusen mit spontanem Diabetes mellitus bei koexistentem B-Zelltumor zahlreiche größere, zum Teil bizarre, oft mit einer großen Zahl parallel angeordneter Cristae ausgestattete Mitochondrien. 2) Mitochondrien des Musculus Gastrocnemius von Ratten, deren Stoffwechsellage infolge Thyroxinapplikation hypermetabol ist, sind vergrößert (Gustafsson et al 1965). 3) Kimberg et al (1968) bestimmen in der Leber von Ratten, die mit Kortison behandelt wurden, 4-fach gegenüber der Norm vergrößerte Mitochondrien. Andererseits finden Boquist (1977) und Borg et al (1975) Mitochondrien in Mäuseinseln, die in Medien niederen Glukosegehaltes kultiviert wurden, vergrößert. Borg et al (1975) deuten die Hypertrophie der Mitochondrien als adaptiven Prozeß, über den die Mitochondrien gleichfalls im Kulturmedium enthaltene zusätzliche Energielieferer beziehen wie Fettsäuren und Aminosäuren.
Folglich liegen Veränderungen bei Mitochondrien in Situationen abnormen Stoffwechsels vor, wobei die Beutung unklar ist.

"Löchriges Gewebe"

In unseren Präparaten liegen vakuolige Veränderungen in Inseln vor, die wir aufgrund unserer elektronenmikroskopischen Beobachtungen als Degenerationszeichen einstufen. Aus insbesondere drei Gründen halten wir einen reinen Artefakt für unwahrscheinlich: 1) Das Auftreten degenerierter inmitten intakter Zellen läßt einen unvollständigen Fixierungsprozeß oder eine Schädigung während der Entwässerungsprozedur ausschließen. 2) Es besteht ein deutlicher Unterschied in der Anzahl von Inseln mit Degenerationszeichen bei den Neugeborenen von D4 (523) (47,5 %) im Vergleich mit den Kontrollen (21 %) (Tab. 7a, S. 29). 3) Die B-Zellen sind häufiger und in größerem Umfang von diesen degenerativen Veränderungen betroffen als alle anderen Inselzelltypen.
Die auffällige Häufung der Inseln mit "löchrig" verändertem Gewebe bei Nachkommen des schwer diabetischen Muttertieres läßt eine Abhängigkeit der Desintegration der fetalen Inselzellen von der mütterlichen Hyperglykämie vermuten. Ähnliche morphologische Veränderungen im Inselgewebe stellen auch Frye (1957) und Aerts & van Assche (1977, 1981) dar: Dilatation des RER, Hypertrophie des Golgi-Apparates und der Mitochondrien bei elektronenheller Matrix. Eine stärkere Ausprägung stufen Aerts & van Assche als Erschöpfungszeichen der Zelle ein.

Als Folgen eines Diabetes während der menschlichen Schwangerschaft werden übereinstimmend bei Feten und Neugeborenen Makrosomie, Hyperinsulinismus und Hyperplasie des Inselgewebes als gemeinsam auftretende abnorme Phänomene beschrieben (z. B. Pedersen 1954, Farquhar 1962, Wellmann & Volk 1977). Betrachtet man zusammenfassend die Beobachtungen aus verschiedenen Untersuchungen an Tiermodellen, so werden Kontroversen in mehrfacher Hinsicht offensichtlich. Makrosomie - Hyperinsulinismus - Hyperplasie sind als Trias im Tiermodell bisher nicht experimentell zu erzeugen.

Die größten Kontroversen bestehen derzeit noch bezüglich der Angaben über einen Hyperinsulinismus, über Hyperplasie des Inselgewebes bei Feten und Neugeborenen als Folge eines experimentell erzeugten Diabetes der Muttertiere sowie über die gegenseitige Abhängigkeit dieser Phänomene, die in einem gemeinsamen Auftreten erkennbar wäre. Relativ einheitlich sind dagegen die Befunde, die die Veränderungen in der B-Zelle betreffen,und die einheitlich das Bild einer mehr oder weniger stimulierten endokrinen Zelle in Abhängigkeit von der Größe des Stimulus - Blutzucker - ergeben.
Um eine Bewertung des Tiermodells als Modell der menschlichen diabetischen Schwangerschaft geben zu können, müßten erst die erwähnten Kontroversen sowie deren Ursache geklärt werden. Hierzu könnten Untersuchungen, die ein erweitertes Spektrum der Stoffwechselparameter messen, einen Beitrag liefern. Im Prinzip scheint die Arbeitsgruppe um Eriksson mit einer Messung der Biosynthese von Insulin in Feten kombiniert mit einer Bestimmung der B-Zellenreplikation als zusätzlichem Parameter diesen Weg einzuschlagen.

VI.Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Pankreata Neugeborener von Ratten untersucht, in denen mittels Streptozotocin Diabetes erzeugt wurde,und die mit Insulin substituiert wurden.
Die Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres zeigen ein deutlich erniedrigtes Geburtsgewicht und einen erhöhten Plasmainsulinspiegel gegenüber den Kontrollen, bei den Neugeborenen der Muttertiere mit leichterem Diabetes ist nur tendentiell eine Erniedrigung zu beobachten. Der Blutglukosespiegel der Neugeborenen ist von dem der Mütter abhängig. Lichtmikroskopisch resultiert, daß die mittlere Inselfläche, die mittlere Inseldichte und der prozentuale Inselanteil bei den Neugeborenen der diabetischen Muttertiere nicht signifikant verschieden sind von den Kontrollen.

Die Zahl der Mitosen im Insel- und Ganggewebe ist bei den Neugeborenen diabetischer Mütter etwa 1,7-fach erhöht gegenüber den Kontrollen.
Aus der elektronenmikroskopischen Untersuchung ergibt sich bei den Neugeborenen der diabetischen Muttertiere, am ausgeprägtesten bei denen des schwer diabetischen Muttertieres, eine verminderte Granulierung der B-Zellen, ein erhöhter prozentualer Anteil der hellen Granula und ein kleinerer Granulumdurchmesser als bei den Kontrollen. Ausschließlich in den B-Zellen der Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres liegen Glykogenablagerungen im Zytoplasma vor; die Mitochondrien sind vergrößert, rundlich, von elektronenheller Matrix und teilweise finden sich "Riesenmitochondrien". Die Neugeborenen der übrigen diabetischen Mütter zeigen keine derartigen Veränderungen. Fetttropfen liegen in den B-Zellen der Neugeborenen aller diabetischen Mütter, am häufigsten bei denen des schwer diabetischen Muttertieres vor. Nur bei den letzteren wurden Fetttropfen in D-Zellen beobachtet.
Hydropisch geschwollene Mitochondrien und dilatierte RER-Zisternen im Sinne degenerierten Gewebes sieht man vornehmlich und in stärkerer Ausprägung in B-Zellen, weniger in den übrigen Inselzelltypen. Die Zahl der betroffenen Inseln ist bei den Kontrollen und den Neugeborenen der Muttertiere mit leichtem Diabetes ungefähr gleich (21 %), aber deutlich vermehrt bei denen des schwer diabetischen Muttertieres (47 %). Morphologische Veränderungen des endokrinen Pankreas finden sich somit im wesentlichen bei den Neugeborenen des schwer diabetischen Muttertieres.

VII. Literaturverzeichnis

Aerts , L. & van Assche , F. A.

Ultrastructural changes of the endocrine pancreas in pregnant rats .

Diabetologia 11 : 285 - 289 (1975)

Aerts , L. & van Assche , F. A.

Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes .

J. Endocrinol. 73 : 339 - 346 (1977)

Aerts , L. & van Assche , F. A.

Endocrine pancreas in the offspring of rats with experimentally induced diabetes .

J. Endocrinol. 88 : 81 - 88 (1981)

Andersson , A. , Westman , J. , and Hellerström , C.

Effects of glucose on the ultrastructure and insulin-biosynthesis of isolated mouse pancreatic islets maintained in tissue culture .

Diabetologia 10 : 743 - 753 (1974)

Angervall , L.

Alloxan diabetes and pregnancy in the rats . Effects on offspring .

Acta Endocrinol. Suppl. 44 : 1 - 86 (1959)

Bartelheimer , H. & Kloos , K.

Die Auswirkung des experimentellen Diabetes auf Gravidität und Nachkommenschaft .

Z. Ges. Exp. Med. 119 : 246 - 265 (1952)

Bencosme , S. A. & Martinez - Palomo , A.

Formation of secretory granules in pancreatic islet B-cells of cortisone-treated rabbits .

Lab. Invest. 18(6) : 746 - 756 (1968)

Bergstrom , B. H. , Loo , S. , Hirsch , H. J. , Schutzengel , D. , and Gabbay , K. H.

Ultrastructural localization of pancreatic polypeptide in human pancreas .

Clin. Endocrinol. Metab. 44 : 795 - 798 (1977)

Bittner , D. L. & Manning , J.

Automatic neocuprine glucose method : critical factors and normal values .

Technicon Symposium "Automation in analytical chemistry" . New York , October 17 (1966)

Boquist , L.

Pancreatic islets subjected to different concentrations of glucose in vitro .

Virchows Arch. B Cell Path. 23 : 219 - 226 (1977)

Borg , L. A. H. , Andersson , A. , Berne , C. and Westman , J.

Glucose dependent alterations of mitochondrial ultrastructure and enzyme content in mouse pancreatic islets maintained in tissue culture .

Cell. Tiss. Res. 162 : 313 - 321 (1975)

Brosky , G. M. , Kern , H. F. , and Logothetopoulos , J.

Ultrastructure , mitotic activity and insulin biosynthesis of pancreatic beta cells stimulated by glucose infusions . Abstract .

Fed. Proc. 31 : 256 (1972)

Cardell , B. S.

Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islets in newborn infants .

J. Path. Bact. 66(2) : 335 - 346 (1953)

Carpenter , A. M. & Lazarow , A.

Effects of hyper- and hypoglycemia on beta cell . Degranulation and glycogen infiltration in normal , subdiabetic and diabetic rats .

Diabetes 16 : 493 - 501 (1967)

Chick , W. L. , Lauris , V. , Flewelling , T. H. , Andrews , K. A. , and Woodruff ,T. M.

Effects of glucose on beta cells in pancreatic monolayer cultures .

Endocrinol. 92 : 212 - 218 (1973)

Chick , W. L.

Beta cell replication in rat pancreatic monolayer cultures : effects of glucose , tolbutamide , glucocorticoid , growth hormone and glucagon .

Diabetes 22 : 687 - 693 (1973)

Driscoll , S. G. , Benischke , K. , and Curtis , G. W.

Neonatal deaths among infants of diabetic mothers . Postpartum findings in ninety-five infants .

Amer. J. Dis. Child. 100 : 818 - 835 (1960)

Eriksson , U. , Andersson , A.,Efendic , S. , Elde , R. , and Hellerström , C.

Diabetes in pregnancy : effects on the fetal and newborn rat with particular regard to body weight , serum insulin concentration and pancreatic contents of insulin , glucagon and somatostatin .

Acta Endocrinol. 94 : 354 - 364 (1980)

Eriksson , U. & Swenne , I.

Diabetes in pregnancy : growth of the fetal pancreatic B cells in the rat .

Biol. Neonate 42 : 239 - 248 (1982)

Farquhar , J. W.

Maternal hyperglycaemia and foetal hyperinsulinism in diabetic pregnancy .

Postgrad. Med. J. 38 : 612 - 628 (1962)

Fawcett , D. W. , Long , J. A. , and Jones , A. L.

The ultrastructure of endocrine glands .

Rec. Progr. Horm. Res. 25 : 315 - 340 (1969)

Forssmann , W. G. , Orci , L. , Pictet , R. , Renold , A. E. , and Rouiller , C.

The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat .

J. Cell Biol. 40 : 692 - 715 (1969)

Freie , H. M. P. , Pasma , A. , and Bouman , P. R.

Quantitative analysis of pancreatic islet developement and insulin storage in the foetal and newborn rat .

Acta Endocrinol. 80 : 657 - 666 (1975)

Friedgood , C. E. & Miller , A. A.

Alloxan in pregnant rats .

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59 : 61 - 62 (1945)

Frye , B. E.

The differentiation of the endocrine pancreas in fetuses of Alloxan diabetic and insulin-treated rats .

J. Morphol. 101 : 325 - 349 (1957)

Fujimoto , I. & Fujii , T.

Changes in the cholesterol level in the tissues of Streptozotocin-induced diabetic mother rats and their infants during the early post partum period.

Endocrinol. Jpn. 21 : 101 - 108 (1974)

Graf , R. & Klessen , C.

Glycogen in pancreatic islets of steroid diabetic rats .

Histochemistry 73 : 225 - 232 (1981)

Golob , E. K. , Rishi , S. , Becker , K. L. , and Moore , C.

Streptozotocin diabetes in pregnant and nonpregnant rats .

Metabolism 19 : 1014 - 1019 (1970)

Gustafsson , R. , Tata , J. R. , Lindberg , O. , and Ernster , L.

The relationship between the structure and activity of rat sceletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment .

J. Cell Biol. 26 : 555 - 578 (1965)

Hartroft , W. S. & Porta , E. A.

Ceroid

Amer. J. Med. Sci. 250 : 117 - 137 (1965)

Hegre , O. D. , Mc Evoy , R. C. , Bachelder , V. , and Lazarow , A.

Fetal rat pancreas . Differentiation of the islet cell component in vivo and in vitro .

Diabetes 22(8) : 577 - 583 (1973)

Howell , S. L. , Kostianovsky , M. , and Lacy , P. E.

Beta granule formation in isolated islets of Langerhans . A study by electronmicroscopic radioautography .

J. Cell Biol. 42 : 695 - 705 (1969)

Hultquist , G. T. , Lindgren , I. , and Dalgaard , J. B.

Insular hyperplasia in fetuses of diabetic mothers .

Nordisk Medicin 31 : 1841 - 1845 (1946)

Jamieson , J. D. & Palade , G. E.

Synthesis , intracellular transport and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells .

J. Cell Biol. 50 : 135 - 158 (1971)

Kervran , A. , Guillaume , M. , and Jost , A.

The endocrine pancreas of the foetus from diabetic pregnant rats .

Diabetologia 15 : 387 - 393 (1978)

Kim , J. N. , Runge , W. , Wells , L. J. , and Lazarow , A.

Pancreatic islets of fetuses and offspring of diabetic rats .

The Physiologist 1 : 41 - 42 (1958)

Kim , J. N. , Runge , W. , Wells , L. J. , and Lazarow , A.

Pancreatic islets and bloodsugars in prenatal and post-natal offspring from diabetic rats : beta-granulation and glycogen infiltration .

Anat. Rec. 138 : 239 - 259 (1960)

Kim , J. N. , Runge , W. , Wells , L. J. , and Lazarow , A.

Effects of experimental diabetes on the offspring of the rat . Fetal growth , birth weight , gestation period and fetal mortality .

Diabetes 9 : 396 - 404 (1960 a)

Kimberg , D. V. , Loud , A. V. , and Wiener , J.

Cortisone-induced alterations in mitochondrial function and structure .

J. Cell Biol. 37 : 63 - 79 (1968)

King , D. L. & Chick , W. L.

Pancreatic beta cell replication : effects of hexose sugars .

Endocrinol. 99(4) : 1003 - 1009 (1976)

King , D. L. , Kitchen , K. C. , and Chick , W. L.

Pancreatic B-cell replication : relation to insulin secretion .

Endocrinol. 103(4) : 1321 - 1327 (1978)

Laiho , K. U. & Trump , B. F.

Studies on the pathogenesis of cell injury . Effects of inhibitors of metabolism and membrane function on the mitochondria of Ehrlich ascites tumor cells .

Lab. Invest. 32 : 162 - 182 (1975)

Larsson , L. I. , Sundler , F. , and Hakanson , R.

Pancreatic polypeptide - a postulated new hormone : identification of its cellular storage site by light and electron microscopic immunocytochemistry .

Diabetologia 12 : 211 - 226 (1976)

Lawrence , A. M. & Contopoulos , A. N.

Reproductive performance in the Alloxan diabetic female rat .

Acta Endocrinol. (Kbh) 33 : 175 - 184 (1960)

Lazarus , S. S. & Volk , B. W.

The pancreas in human and experimental diabetes .

Grune and Stratton Inc. New York (1962 a)

In : Lazarus , S. S. , Brancato , P. , Shapiro , S. , and Volk , B. W.
Tolbutamide - After ten years ...
Proceedings of the Brook Lodge Symposium . Excerpta Medica Foundation . New York . S. 93 - 99 (1967)

Lazarus , S. S. & Volk , B. W.

Ultramicroscopic and histochemical studies on pancreatic beta cells stimulated by tolbutamide .

Diabetes 11 : 2 - 10 (1962 b)

Lazarus , S. S. , Brancato , P. , Shapiro , S. , and Volk , B.W.

Tolbutamide - After ten years ...

Proceedings of the Brook Lodge Symposium . Excerpta Medica Foundation . New York . S. 93 - 99 (1967)

Levi , J. E. & Weinberg , T.

Pregnancy in Alloxan diabetic rats .

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72 : 658 - 662 (1949)

Like , A. A. , Steinke , J. , Jones , E. E. , and Cahill , G.F.

Pancreatic studies in mice with spontaneous diabetes mellitus .

Amer. J. Path. 27 : 621 - 644 (1965)

Lindan , O. & Morgans , M. E.

Alloxan diabetes and pregnancy : a long-term observation .

J. Endocrinol. 6 : 463 - 469 (1950)

Logothetopoulos , J. , unpublizierte Daten , in :

Handbook of Physiology , Section 7 : Endocrinology ,
Volume 1 . Endocrine pancreas .
Herausgeber : Geiger , S. R.
American Physiological Society , Washington D. C. , S. 69
(1972)

Mc Evoy , R. C. & Madson , K. L.

Pancreatic insulin- , glucagon- and somatostatin-positive islet cell populations during the perinatal developement of the rat . II. Changes in hormone content and concentration .

Biol. Neonate 38 : 255 - 259 (1980 a)

Mc Evoy , R. C. & Madson , K. L.

Pancreatic insulin- , glucagon- and somatostatin-positive islet cell populations during the perinatal developement of the rat . I. Morphometric quantitation .

Biol. Neonate 38 : 248 - 254 (1980 b)

Miller , H. C.

The effect of pregnancy complicated by Alloxan diabetes on the fetuses of dogs , rabbits and rats .

Endocrinol. 40 : 251 - 258 (1947)

Moleson , A. L. , Montrose , J. M. , and Hackel , D. B.

Protein synthesis in pancreatic beta cells of the normal and diabetic Egyptian sand rat (Psammomys obesus) . An autoradiographic study with the electron microscop .

Amer. J. Path. 73(2) : 495 - 512 (1973)

Nakayama , I. , Takahara , O. , and Tsuchiyama , H.

An ultrastructural study of synthesis and release of beta granules in the human pancreas .

Acta Path. Jap. 21(3) : 320 - 347 (1971)

Noever , G.

Untersuchungen zum Verhalten von Körpergewicht , Blutglukose und Plasmainsulin sowie zur Entwicklung der Fettgewebszellularität von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer , weiblicher Osborne- Mendel Ratten .

Dissertation , Universität Düsseldorf (1980)

Noever et al

(in Vorbereitung)

Orci , L.

A portrait of the pancreatic B-cell .

Diabetologia 10 : 163 - 187 (1974)

Osler , M.

Body water of newborn infants of diabetic mothers .

Acta Endocrinol. (Kbh) 34 : 261 - 276 (1960 a)

Osler , M.

Body fat of newborn infants of diabetic mothers .

Acta Endocrinol. (Kbh) 34 : 277 - 286 (1960 b)

Pedersen , J.

Diabetes and pregnancy . Blood sugar of newborn infants .

Thesis . Danish Science Press , Copenhagen (1952)

Pedersen , J.

Weight and length at birth of infants of diabetic mothers.

Acta Endocrinol. (Kbh) 16 : 330 - 342 (1954)

Pelletier , G.

Identification of four cell types in the human endocrine pancreas by immunelectron microscopy .

Diabetes 26(8) : 749 - 756 (1977)

Petkov , P. & Danen , S.

The problem of granule ultrastructure in the endocrine pancreas .

Acta Diabet. Lat. 10 : 54 - 88 (1973)

Pictet , R. & Rutter , W. J.

Handbook of Physiology . Section 7 . Volume 1 . Chapter 2. S. 54 - 63 . American Physiological Society , Washington D. C. (1972)

Pitkin , R. M. & van Orden , D. E.

Fetal effects of maternal Streptozotocin-diabetes .

Endocrinol. 94 : 1247 - 1253 (1974)

Pitkin , R. M. , Plank , C. J. , and Filer , L. J. Jr.

Fetal and maternal composition in experimental maternal diabetes .

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138 : 163 - 166 (1971)

Reynold , A. E.

Insulin biosynthesis and secretion - a still unsettled topic .

New Engl. J. Med. 282(4) : 173 - 182 (1970)

Reynolds , E. S.

The use of lead-citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy .

J. Cell Biol. 17 : 208 - 212 (1963)

Rishi , S. , Golob , E. , and Becker , K. L.

Streptozotocin-diabetes in pregnant rats .

Fed. Proc. 28 : 708 - 712 (1969)

Sachs , L.

Angewandte Statistik . Vierte neubearbeitete und erweiterte Auflage . Springer Verlag . Berlin-Heidelberg-New York (1974)

Shino , A. & Iwatsuka , H.

Morphological observations on pancreatic islets of spontaneous diabetic mice , "Yellow KK" .

Endocrinol. Japon. 17(6) : 459 - 476 (1970)

Shino , A. , Matsuo , T. , Iwatsuka , H. , and Suzuoki , Z.

Structural changes of pancreatic islets in genetically obese rats .

Diabetologia 9 : 413 - 421 (1973)

Sinden , J. A. & Longwell , B. B.

Effect of Alloxan diabetes on fertility and gestation in the rat .

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70 : 607 - 610 (1949)

Sodoyez-Goffaux , F. R. , Sodoyez , J. C. , and De Vos , C. J.

Insulin secretion and metabolism during the prenatal period in the rat .

J. Clin. Invest. 63 : 1095 - 1102 (1979)

Steinke , J. & Driscoll , S. G.

The extractable insulin content of pancreas from fetuses and infants of diabetic and control mothers .

Diabetes 14 : 573 - 578 (1965)

Swenne , I.

The role of glucose in the in vitro regulation of cell cycle kinetics and proliferation of fetal pancreatic B-cells .

Diabetes 31 : 754 - 760 (1982)

Swenne , I. & Eriksson , U.

Diabetes in pregnancy : islet cell proliferation in the fetal rat pancreas .

Diabetologia 23 : 525 - 528 (1982)

Sybulski , S. & Maughan , G. B.

Use of Streptozotocin as diabetic agent in pregnant rats .

Endocrinol. 89 : 1537 - 1540 (1971)

Toreson , W. E.

Glycogen infiltration (so called hydropic degeneration) in the pancreases in human and experimental diabetes mellitus .

Amer. J. Path. 27 : 327 - 340 (1950)

Venable , J. H. & Coggeshall , R.

A simplified lead-citrate stain for use in electron microscopy .

J. Cell Biol. 25 : 407 - 408 (1965)

Weber , E.

Grundriß der biologischen Statistik .

Gustav Fischer Verlag , 6. Auflage (1967)

Wellmann , K. F. , Volk , B. W. , Lazarus , S. S. , and Brancato , P.

Pancreatic B-cell morphology and insulin content of normal and Alloxan-diabetic rabbits and their offspring .

Diabetes 18(4) : 138 - 145 (1969)

Wellmann , K. F. & Volk , B. W.

The islets of infants of diabetic mothers .

In : Volk , B. W. & Wellmann , K. F. (eds.)
The diabetic pancreas .
Plenum Press . New York . S. 365 - 380 (1977)

Williamson , J. R.

Electron microscopy of glycogenic changes in beta cells in experimental diabetes .

Diabetes 9 : 471 - 479 (1960)

Williamson , J. R. & Lacy , P. E.

Electron microscopy of glycogen infiltration in islets of cat . Effects of repeated injections of glucose .

Arch. Path. 72 : 45 - 55 (1961)

Woolf , N. & Jackson , W. P. U.

Maternal prediabetes and the fetal pancreas .

J. Path. Bact. 74 : 223 - 226 (1957)

VIII. Anhang

Die Tabellen 1 - 16 enthalten die Flächen , die an jedem Toluidinblau-gefärbten Pankreasschnitt mit dem Digitizer planimetriert wurden , und die aus diesen für jeden Schnitt errechneten Parameter . Die Flächen sind unverändert in der Vergrößerung x 200 der Photomontagen angegeben .
Aufgeführt sind die Daten für jeden Schnitt der 4 bzw. 3 Blöckchen (Blö , a) - d)) der 4 Neugeborenen (Neu , 1) - 4)) der 4 gesunden Muttertiere K1 - K4 und der 4 diabetischen Muttertiere D1(68) , D2(86) , D3(223) und D4(523) (siehe Abb. 1 , S. 7) .
Für jeden Schnitt sind tabelliert :

a) alle endokrinen Flächen $F_{Endo\ x_{1-n}}$,

b) die gesamte Pankreasschnittfläche inklusive Interstitium F_{Total} ,

c) die gesamte Fläche exokrinen Gewebes ΣF_{Exo} ,

d) die Summe der endokrinen Flächen ΣF_{Endo} ,

e) die Gesamtfläche des fraglich-endokrinen Gewebes $\Sigma F_{Endo?}$,

f) die mittlere Inselfläche $F_{Endo}\ \bar{x}$ und

g) der prozentuale Inselanteil $\dfrac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$.

Tab. 1 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des Kontrolltieres Kl bei 200-facher Vergrößerung .

		Neugeborene												
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Endo} x_{1-n} bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		x_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
Kl	1a	0,83	0,28											
	1b	0,38	0,32	0,18										
	1c	1,04	1,68	0,76	0,58									
	1d	0,41												
	2a	0,47	23,82	0,33	5,03	0,24	0,44	0,17						
	2b	1,44												
	2c	1,42	0,38	1,18										
	2d	2,43	0,60	2,54	1,10	0,40	0,19							
	3a	1,22	2,34	(0,04)										
	3b	0,28	1,60	0,39	0,47	0,26								
	3c	1,35	1,16	0,86										
	3d	1,60	0,92											
	4a	0,30	0,50	3,42	0,30	(0,07)	0,32	0,33	(0,10)	0,60	0,75	0,24	0,66	1,32
		0,66	1,17											
	4b	(0,11)	1,48	0,56										
	4c	0,33	0,76	0,42	1,63	0,96	3,01	(0,08)	1,00	0,19	(0,09)			
	4d	0,26	(0,14)	(0,11)										

Tab. 2 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des Kontrolltieres Kl .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Exo} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Endo} x200 $[cm^2]$	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 $[cm^2]$	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 $[cm^2]$	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
Kl	1a	99,33	52,17	1,11	0,0	0,56	2,1
	1b	327,34	142,60	0,88	0,32	0,29	0,6
	1c	634,53	411,06	4,06	0,26	1,02	1,0
	1d	266,83	167,06	0,41	0,0	0,41	0,2
	2a	691,89	402,86	30,50	0,28	4,36	7,0
	2b	558,28	328,05	1,44	0,95	1,44	0,4
	2c	563,18	373,42	2,98	0,87	0,99	0,8
	2d	605,94	342,22	7,26	0,0	1,21	2,1
	3a	47o,00	289,62	3,56	0,20	1,78	1,2
	3b	431,52	291,80	3,00	0,0	0,60	1,0
	3c	488,67	324,95	3,37	0,0	1,12	1,0
	3d	587,71	381,88	2,52	0,30	1,26	0,7
	4a	643,07	367,41	10,57	0,42	0,81	2,8
	4b	522,62	190,67	2,04	0,0	1,02	1,1
	4c	536,02	336,12	8,30	0,36	1,04	2,4
	4d	806,14	537,27	0,26	0,0	0,26	0,0

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 1 .
Die Flächen sind in $[cm^2]$ bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 3 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des Kontrolltieres K2 bei 200-facher Vergrößerung .

		Neugeborene												
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Endo} x_{1-n} bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		x_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
K2	1a	(0,14)	1,46	0,35	0,16	1,61	3,02	1,22	0,35	0,67	0,95	1,07	0,35	0,30
	1b	2,92	(0,07)	0,16	(0,13)	0,39								
	1c	0,21	0,29											
	1d	1,35	0,28	3,17										
	2a	1,90	0,17	0,32	4,06	1,83	0,46							
	2b	-												
	2c	1,83	(0,13)	0,87	0,22	4,29	2,13	0,15						
	2d	0,81	0,74	0,17	0,15									
	3a	1,87	0,36	0,20	3,50	0,78	(0,02)	0,29	0,98					
	3b	0,38	0,67	0,19	0,24									
	3c	0,54	0,42	0,37										
	3d	0,39	0,58	0,39	0,28	0,57								
	4a	1,33	0,28	0,78	0,27	0,18								
	4b	0,78	0,21	1,59	1,66	0,19								
	4c	0,66	0,22	4,88	0,73	2,82	0,27	0,83	0,54	5,69				
	4d	0,71	0,40	0,41	2,42	(0,14)	6,54	0,64	0,60					

Tab. 4 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des Kontrolltieres K2 .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Exo} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Endo} x200 $[cm^2]$	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 $[cm^2]$	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 $[cm^2]$	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
K2	1a	694,23	210,69	11,51	0,99	0,96	5,2
	1b	610,56	396,61	3,47	0,76	1,16	0,9
	1c	437,93	288,57	0,50	0,0	0,25	0,2
	1d	422,51	238,85	4,80	0,26	1,60	2,0
	2a	396,29	257,49	8,74	0,0	1,46	3,3
	2b	96,64	80,67	0,0	0,0	0,0	0,0
	2c	624,59	417,14	9,49	0,0	1,58	2,2
	2d	496,67	294,64	1,87	0,0	0,47	0,6
	3a	301,04	182,34	7,98	0,0	1,14	4,2
	3b	397,02	286,86	1,48	0,0	0,37	0,5
	3c	573,95	272,47	1,33	0,0	0,44	0,5
	3d	393,24	284,88	2,21	0,0	0,44	0,8
	4a	341,74	161,55	2,84	0,0	0,57	1,7
	4b	415,04	270,55	4,43	0,22	0,89	1,6
	4c	576,81	371,77	16,64	0,20	1,85	4,3
	4d	467,08	300,73	11,72	0,39	1,67	3,8

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 3 .
Die Flächen sind in $[cm^2]$ bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 5 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des Kontrolltieres K3 bei 200-facher Vergrößerung .

		Neugeborene												
Mt	Neu/ Blö Nr.	$F_{Endo}\ x_{1-n}$ bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		x_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
K3	1a	1,04	0,32	0,99										
	1b	5,90	1,71	3,81	0,91	1,55	0,60	0,43	2,60	(0,13)	0,30			
	1c	(0,11)	1,93	1,80	0,43	0,65	0,91	(0,07)	(0,12)	0,69	0,38	0,80	0,38	
	1d	6,39	1,83	0,25	0,16	0,33								
	2a	5,13	0,48	0,19	0,16									
	2b	0,49	0,95	2,40	0,93	0,49								
	2c	11,07	0,69	0,75	(0,04)	1,89								
	2d	-												
	3a	-												
	3b	6,15	0,67	0,33	0,21	0,51	(0,08)	0,91	(0,11)	0,31				
	3c	0,32	0,15	2,18	0,44	0,46	0,29							
	3d	0,17	0,36	0,16										
	4a	0,60	0,36	0,62	(0,12)									
	4b	1,22	0,15	(0,14)	0,28									
	4c	0,24	0,60	0,55	10,49	0,25	1,47	1,68	0,28	0,20				
	4d	10,70	5,06	0,91	0,34	0,18	0,16	(0,09)						

Tab. 6 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des Kontrolltieres K3 .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 [cm^2]	ΣF_{Exo} x200 [cm^2]	ΣF_{Endo} x200 [cm^2]	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 [cm^2]	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 [cm^2]	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
K3	1a	251,23	170,57	2,35	0,16	0,78	1,4
	1b	387,38	210,59	17,81	0,97	1,98	7,8
	1c	519,73	260,00	7,97	0,61	0,89	3,0
	1d	425,00	267,43	8,96	0,0	1,79	3,2
	2a	481,10	264,98	5,96	0,52	1,49	2,2
	2b	322,64	213,54	5,26	0,20	1,05	2,4
	2c	616,57	374,62	14,40	0,0	3,60	3,7
	2d	490,41	76,50	0,0	0,0	0,0	0,0
	3a	335,92	214,85	0,0	0,0	0,0	0,0
	3b	482,03	270,80	9,09	0,41	1,30	3,2
	3c	446,15	274,68	3,84	0,17	0,64	1,4
	3d	227,47	137,17	0,69	0,0	0,23	0,5
	4a	598,34	376,68	1,58	0,0	0,53	0,4
	4b	602,95	379,52	1,65	0,20	0,55	0,4
	4c	521,88	269,50	15,56	1,86	1,75	5,5
	4d	508,30	295,48	17,35	0,0	2,89	5,5

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 5 .
Die Flächen sind in [cm^2] bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 7 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des Kontrolltieres K4 bei 200-facher Vergrößerung .

	Neugeborene													
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Endo} x_{1-n} bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		X_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
K4	1a	4,33	0,42	0,87	1,69	6,29	2,57	1,69	1,11					
	1b	0,86	2,20											
	1c	0,24	0,64	0,50	0,34	3,23	0,56							
	1d	0,26												
	2a	0,68	0,33	1,31	0,94	0,52	1,01	0,73	0,49					
	2b	1,37	0,57	0,34	1,23									
	2c	0,54	2,84	0,84	0,32									
	2d	0,18	0,60	0,20	0,25	1,09	0,68							
	3a	0,20	1,81	0,21	0,81	0,31	0,20	2,08	0,30	0,17	0,25	0,30	0,77	0,41
		1,20	3,46	1,09	0,26	0,26								
	3b	1,30	0,21	4,92	6,03									
	3c	0,34	1,54	0,42	3,27	0,41								
	3d	1,96	2,72	0,54	0,58									
	4a	0,30	0,29	0,87	0,53									
	4b	1,35	6,13	0,74	11,99	5,95	0,37	2,68	0,48	1,25	0,62	0,60	1,05	
	4c	0,32												
	4d	0,27	0,34	2,10	0,40	(0,14)	(0,13)							

Tab. 8 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des Kontrolltieres K4 .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Exo} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Endo} x200 $[cm^2]$	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 $[cm^2]$	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 $[cm^2]$	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
K4	1a	432,66	234,37	18,97	0,17	2,37	7,5
	1b	373,80	195,78	3,06	0,20	1,53	1,5
	1c	464,10	281,31	5,51	0,26	0,92	1,9
	1d	487,48	315,61	0,26	0,36	0,26	0,1
	2a	505,28	286,33	6,01	0,27	0,75	2,1
	2b	584,69	341,65	3,51	0,0	0,88	1,0
	2c	358,36	212,17	4,54	0,0	1,14	2,1
	2d	502,36	294,51	3,00	0,0	0,50	1,0
	3a	716,45	401,58	17,52	1,48	0,88	4,2
	3b	615,44	370,55	12,46	0,68	3,12	3,3
	3c	551,33	361,63	5,98	0,23	1,20	1,6
	3d	666,13	343,36	5,80	1,10	1,45	1,7
	4a	418,82	267,21	1,99	0,0	0,50	0,7
	4b	794,41	483,11	33,21	0,48	2,77	6,4
	4c	274,07	164,59	0,32	0,0	0,32	0,2
	4d	504,69	330,73	3,11	0,52	0,78	0,9

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 7 .
Die Flächen sind in $[cm^2]$ bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 9 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres Dl (68) bei 200-facher Vergrößerung .

	Neugeborene													
Mt	Neu/ Blö Nr.	$F_{Endo}\ x_{1-n}$ bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		x_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8 x_{21}	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
Dl(68)	1a	0,57	2,51	0,18	0,21	2,69	1,11	0,30	0,45					
	1b	0,25	2,76	0,32	0,87	2,09								
	1c	0,69	1,34	0,43	0,21	0,25	0,71	0,24	1,37	5,46	0,43	2,70	0,65	
	1d	-												
	2a	1,15	0,30	3,52	2,50	2,84	0,85	2,80						
	2b	3,82	1,95	2,28	2,62	4,30	0,63	1,10	4,57	0,45				
	2c	1,88	1,22	0,60	6,40	1,15	0,61	2,93	1,53					
	2d	-												
	3a	0,47	7,43	4,58	0,91	1,97	0,52	0,70	8,73					
	3b	1,13	0,29	2,06	0,76	0,58	0,22							
	3c	0,25	0,18	1,29	1,07	1,36	0,43	1,29	0,29	0,56	0,69	1,73	0,35	0,46
	3d	3,31	1,44	0,27	0,49	7,14	0,24	2,68	0,37	0,55	3,03	0,33	1,47	0,72
		0,39	0,25											
	4a	1,80	0,29	0,47	0,39	0,39	0,79	1,22	0,86	0,63	0,31	2,21	0,28	4,77
	4b	0,45	5,01	2,60	0,67	0,20								
	4c	0,18	0,22											
	4d	0,56	0,83											

Tab. 10 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres Dl (68) .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Exo} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Endo} x200 $[cm^2]$	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 $[cm^2]$	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 $[cm^2]$	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
Dl(68)	la	410,26	254,58	8,00	0,46	1,00	2,6
	lb	616,17	257,83	6,30	0,56	1,26	2,2
	lc	575,88	248,87	14,52	0,0	1,21	5,4
	ld	337,31	263,64	0,0	0,60	0,0	0,0
	2a	609,84	339,60	13,93	0,14	1,99	3,9
	2b	670,54	352,80	21,69	0,85	2,41	5,8
	2c	669,67	401,67	16,32	1,02	2,04	3,9
	2d	619,15	379,86	0,0	0,0	0,0	0,0
	3a	685,32	369,44	25,28	0,50	3,16	6,4
	3b	520,27	297,86	5,04	0,0	0,84	1,7
	3c	680,00	383,55	10,01	0,0	0,77	2,5
	3d	517,94	302,00	22,65	0,39	1,51	7,0
	4a	845,30	400,29	14,43	0,35	1,11	3,5
	4b	237,43	161,69	8,45	0,0	1,79	5,0
	4c	562,03	375,39	0,40	0,0	0,20	0,1
	4d	246,48	146,47	1,59	0,31	0,70	1,1

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 9 .
Die Flächen sind in $[cm^2]$ bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 11 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D2 (86) bei 200-facher Vergrößerung .

Mt	Neugeborene: Neu/Blö Nr.	F_{Endo} x_{1-n} bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		x_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
D2(86)	1a	0,18	0,15	1,15	0,55	0,92	0,61	0,98	1,49	1,30	0,35	0,24	2,07	0,28
		0,15												
	1b	1,02	0,26	0,84	0,18	1,25								
	1c	0,16	0,42	1,73	0,32	2,02	0,69	1,81	4,30					
	1d	0,19	0,71	(0,11)	0,19	0,47	0,18	(0,09)	0,91	1,10	0,74	0,36	0,30	
	2a	0,46	0,15											
	2b	0,19	1,45	1,54										
	2c	0,73	0,92	0,26	0,50	0,24	1,06	2,80	1,28	0,68	2,44			
	2d	1,23	0,30	2,38	1,03	3,42								
	3a	6,45	0,37	0,19	1,55	3,11	0,47	0,17	0,75					
	3b	0,41	0,16	0,30	1,61	0,30								
	3c	1,15	4,39	0,61										
	4a	0,26	2,30	1,63	0,37	0,38	0,56	0,77						
	4b	-												
	4c	1,26	1,27	1,03	0,39									
	4d	0,19	0,26	0,15										

Tab. 12 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D2 (86) .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Exo} x200 $[cm^2]$	ΣF_{Endo} x200 $[cm^2]$	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 $[cm^2]$	$\bar{x} F_{Endo}$ x200 $[cm^2]$	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
D2(86)	1a	675,53	481,86	10,36	0,33	0,74	2,1
	1b	644,29	384,08	3,55	0,57	0,71	0,9
	1c	1048,33	689,30	11,44	0,0	1,43	1,6
	1d	1146,61	727,22	5,20	0,38	0,52	0,7
	2a	365,03	249,16	0,61	0,0	0,31	0,2
	2b	1077,92	658,53	3,18	0,80	1,06	0,5
	2c	645,18	375,76	10,90	0,09	1,09	2,8
	2d	929,73	697,78	8,35	0,0	1,67	1,2
	3a	805,98	537,35	13,04	0,0	1,63	2,4
	3b	523,54	335,94	2,80	0,0	0,56	0,8
	3c	233,60	157,35	6,15	0,0	2,05	3,4
	4a	539,84	308,71	6,30	0,0	0,90	2,0
	4b	428,73	271,12	0,0	0,0	0,0	0,0
	4c	741,56	461,66	4,32	0,0	1,08	0,9
	4d	251,24	164,41	0,60	0,0	0,20	0,4

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 11 .
Die Flächen sind in $[cm^2]$ bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 13 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D3 (223) bei 200-facher Vergrößerung .

		Neugeborene												
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Endo} x_{1-n} bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$												
		x_1 x_{14}	x_2 x_{15}	x_3 x_{16}	x_4 x_{17}	x_5 x_{18}	x_6 x_{19}	x_7 x_{20}	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
D3(223)	1a	0,73	6,89											
	1b	(0,13)	0,32	0,27	1,21	(0,11)								
	1c	1,50	0,62	0,26	0,63	1,01	3,34	0,39	0,18	0,98	2,08	1,15		
	1d	0,90	0,94	0,92	0,82	0,54								
	2a	1,51	5,76	4,33	1,41									
	2b	0,24	0,47	0,18	0,21	0,19	0,29							
	2c	1,56	2,96											
	2d	1,94	0,72	1,05	0,23	11,47	6,15	13,86	1,31	3,65	1,75	3,05	5,04	0,90
	3a	0,27	0,26	0,24	1,34	(0,11)	1,73	2,41	0,38	0,88	0,32	0,99		
	3b	0,37	4,51	0,50										
	3c	0,42	0,91	0,70	0,46	0,64	0,65	2,66						
	3d	0,90	8,56	6,17	0,82	7,69	0,97	0,50	0,53					
	4a	4,01	1,12	0,72	1,77	1,02								
	4b	0,73	0,72	0,96	0,98	0,91	0,19	0,98	0,30	0,40				
	4c	0,27	0,32	0,22	0,24									
	4d	0,73	0,30	1,37	1,46	0,27	1,83	1,61						

Tab. 14 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D3 (228) .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 [cm^2]	ΣF_{Exo} x200 [cm^2]	ΣF_{Endo} x200 [cm^2]	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 [cm^2]	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 [cm^2]	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
D3(223)	1a	815,44	558,06	7,62	0,09	3,81	1,3
	1b	714,55	480,29	1,81	0,0	0,60	0,4
	1c	753,03	483,39	15,10	0,85	1,51	3,0
	1d	723,39	495,31	7,10	0,0	0,82	0,8
	2a	611,67	284,15	13,01	0,0	3,25	4,4
	2b	585,40	400,97	1,56	0,0	0,26	0,4
	2c	359,44	236,27	4,52	0,76	2,26	1,9
	2d	959,61	552,28	51,09	0,65	3,93	8,5
	3a	913,70	685,96	9,61	0,20	0,88	1,4
	3b	501,98	329,55	5,37	0,0	1,79	1,6
	3c	530,79	328,10	6,44	0,50	0,92	1,9
	3d	678,31	412,19	26,16	0,0	3,27	6,0
	4a	708,86	413,89	5,05	0,0	1,01	1,2
	4b	715,56	486,10	6,21	0,69	0,69	1,3
	4c	617,99	433,17	1,04	0,22	0,26	0,2
	4d	956,81	635,02	7,70	1,39	1,10	1,2

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 13 .
Die Flächen sind in [cm^2] bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Tab. 15 Auflistung aller endokrinen Flächen der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D4 (523) bei 200-facher Vergrößerung .

	Neugeborene											
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Endo} x_{1-n} bei 200-facher Vergrößerung $[cm^2]$											
		x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}
D4(523)	1a	0,67	1,80	3,18									
	1b	0,35	0,97	10,10	0,30	5,56							
	1c	0,41	0,47	8,23	1,17	0,48	0,19	7,48	0,59				
	1d	0,27	2,80	12,23	4,00	0,76	0,93	4,32					
	2a	1,10											
	2b	0,93	(0,12)	1,80	3,50	0,68	1,42	1,25					
	2c	0,89	2,44	1,43	1,01	2,39	0,53	0,27	0,65				
	2d	0,44	0,65	1,02	1,45	1,39	0,17						
	3a	2,50	1,16	0,30	0,25	3,79	0,92	3,40	3,96	1,27			
	3b	0,98	1,38										
	3c	0,49											
	3d	2,17	1,07	3,40	4,20	3,51	2,75	1,06	4,08	0,37	0,27		
	4a	0,78	1,07	0,37									
	4b	5,96	1,82	0,47									
	4c	1,56	3,00	0,84	0,25	4,13							

Tab. 16 Gesamtschnittfläche , Gesamtfläche des exokrinen , endokrinen und fraglich-endokrinen Gewebes , mittlere Inselfläche und prozentualer Inselanteil der Pankreasgewebsschnitte der Neugeborenen des diabetischen Muttertieres D4 (523) .

	Neugeborene						
Mt	Neu/ Blö Nr.	F_{Total} x200 [cm^2]	ΣF_{Exo} x200 [cm^2]	ΣF_{Endo} x200 [cm^2]	$\Sigma F_{Endo?}$ x200 [cm^2]	$F_{Endo}\ \bar{x}$ x200 [cm^2]	$\frac{\Sigma F_{Endo} \times 100}{\Sigma F_{Endo} + \Sigma F_{Exo}}$ [%]
D4(523)	1a	487,42	305,13	5,64	0,64	1,88	1,8
	1b	355,11	211,76	17,30	0,99	3,46	7,6
	1c	492,53	306,47	26,24	0,94	3,28	7,9
	1d	849,92	493,66	25,34	0,0	3,62	4,9
	2a	206,71	154,09	1,10	0,0	1,10	0,7
	2b	454,77	231,85	9,61	0,0	1,60	4,0
	2c	775,56	516,83	9,60	0,0	1,20	1,8
	2d	479,91	328,16	5,10	0,41	0,85	1,5
	3a	294,02	170,85	17,55	0,38	1,95	9,3
	3b	314,98	239,65	2,36	0,0	1,18	1,0
	3c	245,96	160,61	0,49	0,26	0,49	0,3
	3d	844,78	551,26	22,90	0,82	2,29	4,0
	4a	198,49	129,64	2,22	0,21	0,74	1,7
	4b	460,07	295,81	8,25	0,71	2,75	2,7
	4c	400,71	228,61	9,80	0,42	1,96	4,1

Die endokrinen Gesamtflächen der Schnitte ergeben sich durch Summierung der einzelnen endokrinen Flächen in Tab. 15 .
Die Flächen sind in [cm^2] bei 200-facher Vergrößerung angegeben .

Herrn Professor Dr. H. Reinauer möchte ich meinen Dank aussprechen für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes .
Frau Professor Dr. Dr. L. Herberg bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Tiermaterials .
In besonderem Maße gilt mein Dank Frau Privatdozentin Dr. E. Junger für die stets hilfreiche Anleitung und die wertvollen Anregungen bei der Planung und Durchführung der Analyse der Schnittpräparate wie der Zusammenstellung der Ergebnisse .
Darüber hinaus möchte ich den Damen und Herren des Diabetes-Forschungsinstitutes für die vielfältigen Hilfestellungen meinen Dank aussprechen , dabei insbesondere Frl. Ilse Meyer für die Erstellung der Schnittpräparate und Herrn Diplom-Volkswirt K. Dannehl für seine Hilfe bei der statistischen Bewertung der Veruschsergebnisse .

Lebenslauf

Ich , Klaus Hornig , wurde am 5. Februar 1956 in Hagen/Westfalen als Sohn des Ernst Hornig und seiner Ehefrau , Klara , geb. Mattern , geboren .
Von 1962 bis 1966 besuchte ich die katholische Volksschule in Westhofen/Westfalen und ab 1966 das Friedrich-Bährens-Gymnasium in Schwerte/Ruhr , an dem ich im Juni 1974 die Reifeprüfung ablegte .
Im Oktober 1974 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf auf . Hier bestand ich im August 1976 die Ärztliche Vorprüfung , im August 1977 den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im März 1980 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung . Von April 1980 bis April 1981 absolvierte ich das Praktische Jahr an den Städtischen Krankenanstalten Krefeld , Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf . Den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich im April 1981 ab .
Die Approbation als Arzt erhielt ich am 12. Mai 1981 .
Von August 1981 bis Oktober 1982 leistete ich meinen Wehrdienst als wehrpflichtiger Stabsarzt ab .
Seit Januar 1983 versehe ich die Tätigkeit eines Assistenzarztes des Röntgeninstitutes und der Strahlenklinik des Allgemeinen Krankenhauses für die Stadt Hagen .